



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년08월24일

(11) 등록번호 10-1650956

(24) 등록일자 2016년08월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7002558

(22) 출원일자(국제) 2008년07월03일

심사청구일자 2013년07월03일

(85) 번역문제출일자 2010년02월04일

(65) 공개번호 10-2010-0044819

(43) 공개일자 2010년04월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/069144

(87) 국제공개번호 WO 2009/006567

국제공개일자 2009년01월08일

(30) 우선권주장

60/948,138 2007년07월05일 미국(US)

61/020,088 2008년01월09일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

EP1803710 A1

US20040009968 A1

전체 청구항 수 : 총 49 항

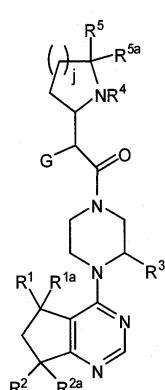
심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 A K T 단백질 키나제 억제제로서의 피리미딜 시클로펜탄

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 호변이성질체, 분리된 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물, 대사물질, 염 및 제약상 허용되는 전구약물을 제공한다. 또한, 본 발명의 화합물을 AKT 단백질 키나제 억제제로서 사용하고 암과 같은 과다증식성 질환의 치료를 위해 사용하는 방법이 제공된다.

<화학식 I>



(72) 발명자

그레이엄, 제임스, 워.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

헨트먼, 마틴, 에프.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

켈런, 니콜라스, 씨.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

미첼, 이언, 에스.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

슬락터, 스티븐, 타.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

스펜서, 키스, 엘.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

샤오, 령밍

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

수, 루이

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

웰치, 마이크

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

리양, 준

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스

코 디엔에이 웨이 1

사피나, 브라이언, 에스.

미국 94080-4990 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스

코 디엔에이 웨이 1

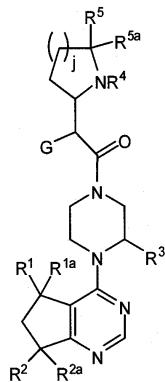
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 그의 겨울상이성질체 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

G는 폐닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 폐닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^a 기로 치환될 수 있고, 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고;

R¹ 및 R^{1a}는 H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ 또는 CH₂F로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 H, -OH, -OMe 또는 F이고;

R^{2a}는 H, Me 또는 F이거나; 또는

R² 및 R^{2a}는 옥소이고;

R³은 H, Me, Et 또는 CF₃이고;

R⁴는 H, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 시클로프로필메틸; 또는 F, -OH 또는 -O(C₁-C₃ 알킬)로 치환될 수 있는 C₁-C₄ 알킬이고, 여기서 헤�테로원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고;

R⁵ 및 R^{5a}는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R^{5a}는 이들이 부착된 원자와 함께, 카르보닐 기, 5- 또는 6-원 시클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가지고;

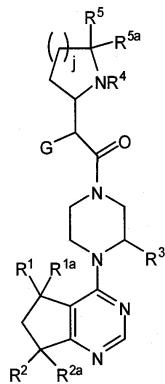
각 R^a는 독립적으로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, -O-(C₁-C₆-알킬), CF₃, -OCF₃, S(C₁-C₆-알킬), CN, 폐닐, -OCH₂-폐닐, NH₂, -NO₂, -NH-(C₁-C₆-알킬), -N-(C₁-C₆-알킬)₂, 피페리딘, 피롤리딘, 피라졸, 피리딘, 2-아미노피리미딘, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OH, -SO₂(C₁-C₆-알킬), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-알킬) 또는 C(O)N(C₁-C₆-알킬)₂이고;

j는 1 또는 2이고; j가 2인 경우, NR⁴의 맞은편에 있는 j 고리 탄소가 0 헤테로원자로 대체될 수 있다.

청구항 2

하기 화학식 I의 화합물, 그의 겨울상이성질체 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

G는 1 내지 4개의 R^a 기로 치환될 수 있는 페닐, 또는 할로겐으로 치환될 수 있는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고;

R^1 및 R^{1a} 는 H, Me, Et, $-CH=CH_2$, $-CH_2OH$, CF_3 , CHF_2 또는 CH_2F 로부터 독립적으로 선택되고;

R^2 는 H, $-OH$, $-OMe$ 또는 F 이고;

R^{2a} 는 H, Me 또는 F거나; 또는

R^3 및 R^{2a} 는 옥소이고;

R^3 은 H, Me, Et 또는 CF_3 이고;

R^4 는 H, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 시클로프로필메틸; 또는 F, $-OH$ 또는 $-O(C_1-C_3$ 알킬)로 치환될 수 있는 C_1-C_4 알킬이고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고;

R^5 및 R^{5a} 는 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 5- 또는 6-원 시클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가지고;

각 R^a 는 독립적으로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, $-O(C_1-C_6$ -알킬), CF_3 , $-OCF_3$, $S(C_1-C_6$ -알킬), CN , $-OCH_2$ -페닐, NH_2 , $-NO_2$, $-NH-(C_1-C_6$ -알킬), $-N-(C_1-C_6$ -알킬)₂, 피페리딘, 피롤리딘, CH_2F , CHF_2 , $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OH$, $-SO_2(C_1-C_6$ -알킬), $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ -알킬) 또는 $C(O)N(C_1-C_6$ -알킬)₂이고;

j는 1 또는 2이고; j가 2인 경우, NR^4 의 맞은편에 있는 j 고리 탄소가 0 헤테로원자로 대체될 수 있다.

청구항 3

제2항에 있어서,

R^2 가 H, $-OH$, $-OMe$ 또는 F로부터 선택되고;

R^{2a} 가 H, Me 또는 F로부터 선택되고;

R^4 가 H, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 시클로프로필메틸; 또는 $-OH$ 또는 $-O(C_1-C_3$ 알킬)로 치환될 수 있는 C_1-C_4

알킬이고;

R^5 및 R^{5a} 가 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

j가 1 또는 2인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 H인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 H인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a} 가 H인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 메틸인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a} 가 메틸인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 에틸인 화합물.

청구항 10

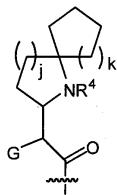
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{5a} 가 에틸인 화합물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, R^5 및 R^{5a} 가 이들이 부착된 원자와 함께, 5- 또는 6-원 시클로알킬을 형성하는 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, R^5 및 R^{5a} 가 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 5- 또는 6-원 시클로알킬을 형성하고, 여기서, k는 1 또는 2이고, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 피페라진 고리 부분에 부착됨을 나타내는 것인 화합물.

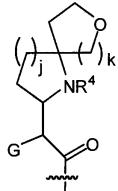


청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, R^5 및 R^{5a} 가 이들이 부착된 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가지는 것인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^5 및 R^{5a} 가 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가지고, k는 1 또는 2이고, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 피페라진 고리 부분에 부착됨을 나타내는 것인 화합물.



청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 메틸인 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 (R) 배위일 수 있는 메틸인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 가 H인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 가 메틸인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 에틸인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 $CH=CH_2$ 인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 CH_2OH 인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 CH_2F 인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 H 인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a} 가 H인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 F인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 OH인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a} 가 F인 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, R^{2a} 가 F인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 -OMe인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, G가 4-클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐 및 4-시클로프로필페닐로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, G가 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-시클로프로필페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-벤즈아미드, 4-(메틸슬포닐)페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐 또는 3-플루오로-4-시아노페닐로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 OH 또는 O(C₁-C₃ 알킬)로 치환될 수 있는 C₁-C₄ 알킬인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂C(CH₃)₂OH 및 CH₂CH₂OCH₃으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 시클로프로필메틸인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 4- 내지 6-원 혼테로사이클인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 테트라히드로피라닐인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 H인 화합물.

청구항 39

제1항 또는 제2항에 있어서, R^4 가 F로 치환될 수 있는 C_1-C_4 알킬인 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, R^4 가 CH_2CF_3 , CH_2CH_2F 또는 CH_2CHF_2 인 화합물.

청구항 41

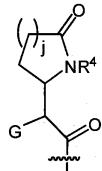
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, j가 1인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, j가 2인 화합물.

청구항 43

제1항에 있어서, R^5 및 R^{5a} 가 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 카르보닐 기를 형성하고, 여기서, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 피페라진 고리 부분에 부착됨을 나타내는 것인 화합물.



청구항 44

제1항에 있어서, G가 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-시클로프로필페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-벤즈아미드, 4-(메틸술포닐)페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-시아노페닐, 4-클로로-2,5-디플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-브로모-2-플루오로페닐, 4-브로모-3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 3-브로모페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 4-(1H-피라졸-4-일)페닐, 바이페닐-4-일, 4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐, 4-tert-부틸페닐, 2,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐 또는 3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐인 화합물.

청구항 45

-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1,5,5-트리메틸피롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-에틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-(시클로프로필메틸)페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-(테트라히드로-2H-페란-4-일)페롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-(2-히드록시에틸)페롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-(2-히드록시에틸프로필)페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-(3-히드록시프로필)페롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-이소프로필페롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-에틸-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-(2-메톡시에틸)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-(2-메톡시에틸)페롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸피롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-이소프로필페롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1,5,5-트리메틸피롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-에틸-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-2-((S)-1-에틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온 또는 이들의 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 46

딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온, (R)-4-(4-((S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)아세틸)파페라진-1-일)-5-메틸-5H-시클로펜타[d]파리미딘-7(6H)-온, (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-((3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온, (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-아자스피로[4.4]노난-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디에틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온, (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(4-(메틸술포닐)페닐)에탄온, 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소-1-((S)-파롤리딘-2-일)에틸)벤즈아미드, 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-1-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)-2-옥소에틸)벤즈아미드, (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온, (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((4-((S)-2-((4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-1-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)-2-옥소에틸)벤즈아미드, (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(4-(메틸술포닐)페닐)에탄온, (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((4-((S)-1-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)-2-4-(메틸술포닐)페닐)에탄온, (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((4-((S)-2-((4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-1-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((R)-모르폴린-3-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((R)-모르폴린-3-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((R)-4-메틸모르폴린-3-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((R)-4-메틸모르폴린-3-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((R)-모르폴린-3-일)에탄온, 또는 이들의 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 47

제1항에 있어서, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파페리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸파페리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-아자스피로[4.4]노난-2-일)에탄온, (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-아자스피로[4.4]노난-2-일)에탄온, 또는 이들의 염으로부터 선택되는 화합물.

2-일)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온, (S)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄온, 또는 이들의 염으로부터 선택되는 화합물.

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

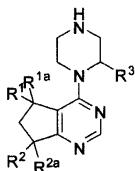
청구항 56

(a) 하기 화학식 8의 화합물 또는 그의 염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 9의 화합물을 제조하고;

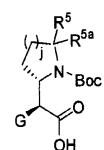
(b) 화학식 9의 화합물을 탈보호시키고;

(c) 화학식 9의 화합물을 관능성화시키거나 또는 관능성화시키지 않고 화학식 I의 화합물을 제조하는 것을 포함하는, 제1항 또는 제2항의 화합물의 제조 방법.

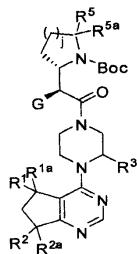
<화학식 8>



<화학식 7>



<화학식 9>



상기 식에서,

G는 페닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 페닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^a 기로 치환될 수 있고, 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고;

R¹ 및 R^{1a}는 H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ 또는 CH₂F로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 H, -OH, -OMe 또는 F이고;

R^{2a}는 H, Me 또는 F거나; 또는

R² 및 R^{2a}는 옥소이고;

R³은 H, Me, Et 또는 CF₃이고;

Boc는 t-부톡시카르보닐이고;

R⁵ 및 R^{5a}는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R^{5a}는 이들이 부착된 원자와 함께, 카르보닐 기, 5- 또는 6-원 시클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가지고;

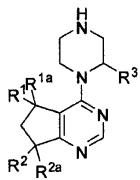
각 R^a는 독립적으로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, -O-(C₁-C₆-알킬), CF₃, -OCF₃, S(C₁-C₆-알킬), CN, 페닐, -OCH₂-페닐, NH₂, -NO₂, -NH-(C₁-C₆-알킬), -N-(C₁-C₆-알킬)₂, 피페리딘, 피롤리딘, 피라졸, 피리딘, 2-아미노피리미딘, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCF₂, -OH, -SO₂(C₁-C₆-알킬), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-알킬) 또는 C(O)N(C₁-C₆-알킬)₂이고;

j는 1 또는 2이고; j가 2인 경우, N-Boc의 맞은편에 있는 j 고리 탄소가 0 헤테로원자로 대체될 수 있다.

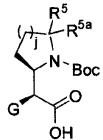
청구항 57

- (a) 하기 화학식 8의 화합물 또는 그의 염을 하기 화학식 83의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 84의 화합물을 제조하고,
- (b) 화학식 84의 화합물을 탈보호시키고,
- (c) 화학식 84의 화합물을 관능성화시키거나 또는 관능성화시키지 않고 화학식 I의 화합물을 제조하는 것을 포함하는, 제1항 또는 제2항의 화합물의 제조 방법.

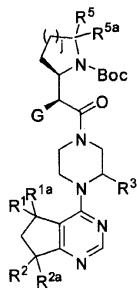
<화학식 8>



<화학식 83>



<화학식 84>



상기 식에서,

G는 페닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 페닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^a 기로 치환될 수 있고, 헤테로원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고;

R¹ 및 R^{1a}는 H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ 또는 CH₂F로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 H, -OH, -OMe 또는 F이고;

R^{2a}는 H, Me 또는 F거나; 또는

R² 및 R^{2a}는 옥소이고;

R³은 H, Me, Et 또는 CF₃이고;

Boc는 t-부톡시카르보닐이고;

R⁵ 및 R^{5a}는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R^{5a}는 이들이 부착된 원자와 함께, 카르보닐 기, 5- 또는 6-원 시클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클을 형성하고, 여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가지고;

각 R^a는 독립적으로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, -O-(C₁-C₆-알킬), CF₃, -OCF₃, S(C₁-C₆-알킬), CN, 페닐, -OCH₂-페닐, NH₂, -NO₂, -NH-(C₁-C₆-알킬), -N-(C₁-C₆-알킬)₂, 피페리딘, 피롤리딘, 피라졸, 피리딘, 2-아미노피리미딘, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OH, -SO₂(C₁-C₆-알킬), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-알킬) 또는 C(O)N(C₁-C₆-알킬)₂이고;

j는 1 또는 2이고; j가 2인 경우, N-Boc의 맞은편에 있는 j 고리 탄소가 0 헤테로원자로 대체될 수 있다.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

<발명의 우선권>

[0002]

본 출원은 미국 가출원 제60/948,138호 (2007년 7월 5일자로 출원됨) 및 미국 가출원 제61/020,088호 (2008년 1월 9일자로 출원됨)에 대한 우선권을 주장하며, 이들 가출원은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

<기술분야>

[0004]

본 발명은 세린/트레오닌 단백질 키나제 (예를 들어, AKT 및 관련 키나제)의 신규 억제제, 상기 억제제를 함유하는 제약 조성물, 및 상기 억제제의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 억제제는, 예를 들어 포유동물에서의 과다증식성 질환, 예컨대 암 및 염증의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0005]

단백질 키나제 (PK)는 ATP로부터 말단 (감마) 포스페이트의 전달에 의해 단백질의 티로신, 세린 및 트레오닌 잔기에 있는 헤드록시 기의 인산화를 촉매하는 효소이다. 이들 효소는 신호 전달 경로를 통해 세포 성장, 분화 및 증식을 조절하며, 즉 세포 일생의 실질적으로 모든 측면은 어떻게든 PK 활성에 의해 좌우된다 (문헌 [Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA]). 또한, 비정상적인 PK 활성은 건선과 같이 상대적으로 비-생명위협적인 질환부터 교모세포종 (뇌암)과 같이 극도로 치명적인 질환까지 수많은 장애와 관련이 있다. 단백질 키나제는 치료적 조정을 위한 중요한 표적 부류이다 (문헌 [Cohen, P. (2002) *Nature Rev. Drug Discovery* 1:309]).

[0006]

유의하게, 비-전형적인 단백질 인산화 및/또는 발현은 종종, 암에서의 비정상적인 세포 증식, 전이 및 세포 생존의 원인적 작용들 중 하나인 것으로 보고된다. 다른 많은 것들 중에서도 Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 및 GSK3을 비롯한 각종 키나제의 비정상적인 조절 및/또는 발현은 암에 구체적으로 관여한다.

[0007]

단백질 키나제는 단백질 티로신 키나제 (PTK) 및 세린-트레오닌 키나제 (STK)의 2가지 부류를 포함한다. 단백질 키나제 B/Akt 효소는 각종 인간 종양에서 과발현되는 세린/트레오닌 키나제의 군이다. PI3K 지질 생성물의 가장 특징적인 표적들 중 하나는 신호 전달 경로에서 PI3K의 하류인 57 KD 세린/트레오닌 단백질 키나제 Akt이다 (문헌 [Hemmings, B.A. (1997) *Science* 275:628]; [Hay N. (2005) *Cancer Cell* 8:179-183]). Akt는 급성 형질전환 레트로바이러스 AKT8의 원종양유전자 v-akt의 인간 동족체이다. Akt는 단백질 키나제 A 및 C와의 서열 상동성이 높기 때문에 단백질 키나제 B (PKB) 및 A 및 C와의 관련률 (Related to A and C, RAC)이라 불리기도 한다. 3가지 이소형의 Akt, 즉 Akt1, Akt2 및 Akt3이 존재하는 것으로 알려져 있으며, 이들은 80%의 전체 상동성을 나타낸다 (문헌 [Staal, S.P. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 84:5034]; [Nakatani, K. (1999) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:906]; [Li et al. (2002) *Current Topics in Med. Chem.* 2:939-971]; WO 2005/113762). Akt 이소형은 N-말단의 플렉스트린 (pleckstrin) 상동성 도메인, 키나제 촉매 도메인, 및 C-말단의 짧은 조절 영역으로 구성된 공통의 도메인 조직을 공유한다. 또한, Akt2와 Akt3은 둘 다 스플라이스 (splice) 변이체를 나타낸다. Akt가 PtdIns(3,4,5)P₃에 의해 세포막으로 동원되는 경우, Akt는 이소형 Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) 및 Akt3 (PKB γ)의 경우에는 각각 T308, T309 및 T305에서, 그리고 이소형 Akt1, Akt2 및 Akt3의 경우에는 각각 S473, S474 및 S472에서 PDK1에 의해 인산화 (활성화)된다. PDK1 (문헌 [Balendran, A., (1999) *Curr. Biol.* 9:393]), 자가인산화 (문헌 [Toker, A. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:8271]) 및 인테그린-결합된 키나제 (ILK) (문헌 [Delcommenne, M. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:11211])가 상기 과정에 관여하지만, 상기 인산화는 아직 알려지지 않은 키나제 (추정적으로, PDK2라 명명됨)에 의해 발생한다. Akt 활성화에는 C-말단 소수성 모티프의 잔기 Ser 473에서의 인산화가 요구된다 (문헌 [Brodbeck et al. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:9133-9136]; [Coffer et al. (1991) *Eur. J. Biochem.* 201:475-481]; [Alessi et al. (1997) *Curr. Biol.* 7:261-269]). Akt의 단일인산화가 상기 키나제를 활성화시키지만, 최대 키나제 활성을 위해서는 비스(인산화)가 필요하다.

[0008]

Akt는, 아폽토시스 (apoptosis)를 저해하고 맥관형성 (angiogenesis) 및 증식을 증진시킴으로써 암에 대한 효과를 나타내는 것으로 판단된다 (문헌 [Toker et al. (2006) *Cancer Res.* 66(8):3963-3966]). Akt는 결장 암종 (문헌 [Zinda et al. (2001) *Clin. Cancer Res.* 7:2475]), 난소 암종 (문헌 [Cheng et al. (1992) *Proc.*

Natl. Acad. Sci. USA 89:9267]), 뇌 암종 (문헌 [Haas Kogan et al. (1998) Curr. Biol. 8:1195]), 폐 암종 (문헌 [Brognard et al. (2001) Cancer Res. 61:3986]), 췌장 암종 (문헌 [Bellacosa et al. (1995) Int. J. Cancer 64:280-285]; [Cheng et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93:3636-3641]), 전립선 암종 (문헌 [Graff et al. (2000) J. Biol. Chem. 275:24500]) 및 위 암종 (문헌 [Staal et al. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:5034-5037]) (이에 제한되지는 않음)을 비롯한 수많은 형태의 인간 암에서 과발현된다.

[0009] 표적화 소분자 억제제 요법에 대해 PI3K/Akt/라파마이신의 포유동물 표적 (mTOR) 경로가 조사되었다 (문헌 [Georgakis, G. and Younes, A. (2006) Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1):131-140]; [Granville et al. (2006) Clin. Cancer Res. 12(3):679-689]). PI3K/Akt 신호전달의 억제는 아폽토시스를 유도하고 Akt 수준이 상승된 종양 세포의 성장을 억제한다 (문헌 [Kim et al. (2005) Current Opinion in Investig. Drugs 6(12):1250-1258]; [Luo et al. (2005) Molecular Cancer Ther. 4(6):977-986]).

[0010] 비정상적으로 조절되어 궁극적으로는 질환을 유발하는 경로를 표적으로 하는 키나제 억제제의 개발은 의학 및 제약 분야로부터 막대한 윤리적 및 상업적 관심을 받고 있다. (1) 세포 막으로의 Akt 동원, (2) PDK1 또는 PDK2에 의한 활성화, (3) 기질 인산화, 또는 (4) Akt의 하류 표적들 중 하나를 억제하는 화합물은 단독 요법으로서 또는 다른 허용된 절차와 함께 사용되는 가치있는 항암제일 수 있다.

[0011] 미국 특허 출원 공보 2005/0130954에는, 특히 AKT 억제제로서 작용하는 각종 화합물이 개시되어 있다. 상기 화합물은 암과 같은 과다증식성 질환의 치료에 유용한 것으로 여겨진다.

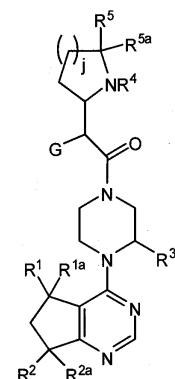
[0012] 미국 특허 출원 공보 2008/0058327 및 미국 특허 출원 공보 2008/0051399에는, 특히 AKT 억제제로서 작용하는 각종 화합물이 개시되어 있다.

[0013] <발명의 요약>

[0014] 본 발명은 AKT 단백질 키나제를 억제하는 신규 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 AKT 단백질 키나제의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환 및 병태에 대한 치료제로서 유용하다.

[0015] 본 발명은 하기 화학식 I을 갖는 화합물, 및 그의 거울상이성질체 및 염을 포함한다.

[0016] <화학식 I>



[0017] [0018] 상기 식에서, G, R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R⁴, R⁵, R^{5a} 및 j는 하기 정의된 바와 같다.

[0019] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0020] 추가의 측면에서, 본 발명은 포유동물에게 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 의학적 병태를 치료 또는 예방하기에 유효한 양의 1종 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 AKT 단백질 키나제-매개 병태에는 염증성, 과다증식성, 심혈관, 신경퇴행성, 부인과 및 피부과 질환 및 장애가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0021] 추가의 측면에서, 본 발명은 포유동물에게 AKT 단백질 키나제의 생성을 억제하기에 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 AKT 단백질 키나제의 생성을 억제하는 방법을 제공한다.

- [0022] 추가의 측면에서, 본 발명은 AKT 단백질 키나제를 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, AKT 단백질 키나제의 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0023] 본 발명의 화합물은 다른 공지된 치료제와 함께 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제2 치료제와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0024] 또한, 본 발명은 AKT 단백질 키나제-매개 병태의 치료에서 의약으로 사용되는 화학식 I의 화합물, 및 그의 거울상이성질체 및 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 추가의 측면은 요법을 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염의 용도이다. 한 실시양태에서, 상기 요법은 AKT 단백질 키나제-매개 병태의 치료를 포함한다.
- [0026] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염, 용기, 및 임의로, 치료제가 표기된 패키지 삽입물 또는 라벨을 포함하는, AKT 단백질 키나제-매개 질환 또는 장애의 치료를 위한 키트를 추가로 제공한다. 상기 키트는 상기 질환 또는 장애의 치료에 유용한 제2 약제를 포함하는 제2 화합물 또는 제제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 측면은 과다증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 상기 과다증식성 질환은 암이다.
- [0028] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법, 분리 방법 및 정제 방법을 포함한다.
- [0029] 본 발명의 추가적인 이점 및 신규 특징부는 하기 발명의 상세한 설명에서 일부 기재될 것이며, 일부는 하기 설명의 심사시에 당업자에게 명백하거나 본 발명의 실시에 의해 학습될 수 있다. 본 발명의 이점은 첨부된 특허 청구범위에 구체적으로 명시된 수단, 조합물, 조성물 및 방법에 의해 실현 및 달성될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 이하, 본 발명의 특정 실시양태가 상세하게 언급될 것이며, 그 예는 하기 구조 및 화학식으로 예시된다. 본 발명을 열거된 실시양태를 통해 기술할 것이지만, 본 발명을 이러한 실시양태로 제한하려는 것은 아님을 알 것이다. 반대로, 본 발명은 특허청구범위로 한정되는 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 당업자는 본원에 기재한 것과 유사 또는 동등한 수많은 방법 및 물질을 알고 있을 것이며, 이들은 본 발명의 실시에 이용될 수 있다. 본 발명은 기재된 방법 및 물질에 어떤 방식으로도 제한되지 않는다. 정의된 용어, 용어의 사용, 기재된 기술 등 (이에 제한되지는 않음)을 비롯하여, 본원에 포함된 문현 및 유사 자료 중 하나 이상이 본원과 상이하거나 모순되는 경우에는 본원이 우선한다.
- [0031] 정의
- [0032] 본원에서 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄 또는 분지쇄의 1가 탄화수소 라디칼을 나타내고, 여기서 알킬 라디칼은 임의로, 하기 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 알킬은 C₁-C₄ 알킬 기를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 C₁-C₃ 알킬 기를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬은 C₁-C₆ 알킬 기를 포함한다. 알킬기의 예로는 메틸 ("Me", -CH₃), 에틸 ("Et", -CH₂CH₃), 1-프로필 ("n-Pr", n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 ("i-Pr", i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 ("n-Bu", n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 ("i-Bu", i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 ("s-Bu", s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 ("t-Bu", t-부틸, tert-부틸, -C(CH₃)₃), 2,2-디메틸프로필 (CH₂C(CH₃)₃), 1-펜틸 (n-펜틸, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-헥실 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-3-펜틸 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-디메틸-2-부틸 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-디메틸-2-부틸 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-헵틸, 1-옥틸 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0033] 용어 "시클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 시클릭 탄화수소 라디칼을 나타낸다.

다. 한 실시양태에서, 시클로알킬은 5- 또는 6-원 시클로알킬 기를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 시클로알킬은 C₃-C₆ 시클로알킬 기를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 시클로알킬은 5-원 시클로알킬을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 시클로알킬은 6-원 시클로알킬을 포함한다. 용어 "시클로알킬"은 모노시클릭 및 폴리시클릭 (예를 들어, 바이시클릭 및 트리시클릭)의 시클로알킬 구조를 포함하고, 여기서 폴리시클릭 구조는 포화, 부분 불포화 또는 방향족의 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 고리에 융합된 포화 또는 부분 불포화 시클로알킬 고리를 임의로 포함한다. 시클로알킬은 임의로, 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다.

[0034] 시클로알킬 기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실, 시클로도데실, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄 및 바이시클로[3.2.2]노난이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0035] 약어들은 원소 약어 및 화학적 구조와 연계되어 사용될 수 있다 (예를 들어, 메탄올 ("MeOH") 또는 에탄올 ("EtOH")).

[0036] 수소의 원소 약어, 즉 "H"는 본 출원 전체에 걸쳐 사용된다.

[0037] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5-, 6- 또는 7-원 고리의 1가 방향족 라디칼을 나타내고, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 5 내지 10개 원자의 융합 고리계 (이들 중 하나 이상은 방향족임)를 포함한다. 헤테로아릴은 C 또는 N (가능한 경우)에 부착될 수 있다. 헤테로아릴 기는 임의로, 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 헤테로아릴은 5- 또는 6-원 헤테로아릴이다. 또다른 실시양태에서, 헤테로아릴은 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이다.

[0038] 헤테로아릴 기의 예로는 피리디닐, 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0039] 용어 "헤테로사이클"은 3 내지 8개의 고리 원자 (1개 이상의 고리 원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C이고, 이때 1개 이상의 고리 원자가 임의로, 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환될 수 있음)를 갖는 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 라디칼을 나타낸다. 한 실시양태에서, 헤테로사이클은 4- 내지 6-원 기이다. 다른 실시양태에서, 헤테로사이클은 5- 또는 6-원 기, 5-원 기 또는 6-원 기이다. "헤테로사이클"은, 헤테로사이클 라디칼이 포화, 부분 불포화 또는 방향족의 시클릭 기와 융합된 라디칼을 포함한다.

[0040] 예시적인 헤테로시클 기로는 옥시라닐, 아지리디닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2-디티에타닐, 1,3-디티에타닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 디히드로티에닐, 디히드로피라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오페라닐, 1-피롤리닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 디티아닐, 디티올라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이시클로[4.1.0]헵타닐 및 아자바이시클로[2.2.2]헥사닐이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0041] 본원에서 사용된 용어 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.

[0042] 용어 "거울상이성질체"는 서로 중첩될 수 없는 거울 상인 화합물의 두 입체이성질체를 나타낸다.

[0043] 용어 "부분입체이성질체"는 서로 거울 상이 아닌 한 쌍의 광학이성질체를 나타낸다.

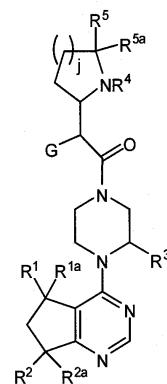
[0044] 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환될 수 있는, 상이한 에너지를 갖는 구조이성질체를 나타낸다.

[0045] 어구 "제약상 허용되는"은 물질 또는 조성물이, 제제를 구성하는 여타 성분들 및/또는 치료할 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 상용가능함을 나타낸다.

- [0046] 어구 "유효량"은 치료가 필요한 포유동물에게 투여된 경우에 (i) 1종 이상의 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제의 활성에 의해 매개되는 특정 질환, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 감소, 경감 또는 제거하거나, (iii) 본원에 기재한 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 방지 또는 지연시키는 데 충분한 화합물의 양을 의미한다.
- [0047] "치료하는"이란, 1종 이상의 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제의 활성이 적어도 부분적으로 영향을 미치는 포유동물 (예컨대, 인간)에서의 질환 상태가 적어도 완화되는 것을 의미한다. 용어 "치료하다" 및 "치료"는 치유적 치료 및 예방 또는 방지의 수단 둘 다를 지칭하는 것으로, 그 목적은 원치않는 생리적 변화 또는 장애를 방지 또는 저속화 (감소)시키는 것이다. 본 발명의 목적상, 유익하거나 원하는 임상적 결과는, 검출가능하건 검출가능하지 않건 간에 증상의 경감, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된 상태 (즉, 악화되지 않는 상태), 질환 진행의 지연 또는 저속화, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 차도 (부분적 또는 전체적)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "치료"는 또한, 치료를 받지 않을 경우에 예상되는 생존에 비해 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 치료가 필요한 경우는 해당 병태 또는 장애를 이미 갖고 있는 경우 뿐만이 아니라 그러한 질환 상태를 가질 소인이 있다고 밝혀졌으나 아직은 그러한 질환 상태가 있다고 진단되지 않은 경우까지도 포함하며, 질환 상태를 조정 및/또는 억제한다. 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 방지적 (즉, 예방적) 및 완화적 치료를 둘 다 포함한다.
- [0048] 본원에서 사용된 용어 "포유동물"은 본원에 기재한 질환이 있거나 그러한 질환이 발전할 위험이 있는 온혈 동물을 나타내고, 기니 피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 햄스터, 및 인간을 비롯한 영장류를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0049] 용어 "패키지 삽입물"은 치료제 제품의 시판 패키지에 일반적으로 포함되는 설명서를 지칭하는 데 사용되며, 이러한 치료제 제품과 관련된 처방, 사용, 투여량, 투여, 금기사항 및/또는 경고에 관한 정보를 담고 있다.
- [0050] 본원에서 사용된 단수 형태의 단어는 하나 이상을 의미한다.
- [0051] 본원에서 사용된 용어 "본 발명의 화합물", "본 발명의 화합물들" 및 "화학식 I의 화합물"은 화학식 I의 화합물 및 그의 호변이성질체, 분리된 거울상이성질체, 분리된 부분입체이성질체, 라세미 혼합물, 용매화물, 대사물질, 염 (제약상 허용되는 염 포함) 및 제약상 허용되는 전구약물을 포함한다.
- [0052] 2개 이상의 라디칼이 해당 구조물에 부착된 치환기를 정의하기 위해서 연속적으로 사용된 경우에는 처음 명명된 라디칼이 말단이고, 마지막으로 명명된 라디칼이 해당 구조에 부착되는 것으로 간주된다는 점을 이해해야 한다. 따라서, 예를 들어, 헤테로아릴알킬 라디칼은 알킬기를 통해 해당 구조에 부착된다.
- [0053] AKT 억제제
- [0054] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 AKT 단백질 키나제를 억제하는 데 유용하다. 또한, 화학식 I의 화합물은 AKT에 더하여 세린 및 트레오닌 키나제, 및 티로신 키나제의 억제제로서 유용할 수 있다. 이러한 화합물은 AKT 단백질 키나제 신호전달 경로, 및 티로신 및 세린/트레오닌 키나제 수용체 경로의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환에 대한 치료제로서 유용하다.
- [0055] 일반적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 분리된 거울상이성질체, 분리된 부분입체이성질체 및 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0056]

<화학식 I>



[0057]

[0058]

상기 식에서,

[0059]

G는 페닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 페닐, 나프탈렌 또는 헤�테로아릴은 1 내지 4개의 R^a 기로 임의로 치환되고;

[0060]

R¹ 및 R^{1a}는 H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ 또는 CH₂F로부터 독립적으로 선택되고;

[0061]

R²는 H, -OH, -OMe 또는 F로부터 선택되고;

[0062]

R^{2a}는 H, Me 또는 F로부터 선택되거나; 또는

[0063]

R² 및 R^{2a}는 옥소이고;

[0064]

R³은 H, Me, Et 또는 CF₃이고;

[0065]

R⁴는 H, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 시클로프로필메틸; 또는 F, -OH 또는 -O(C₁-C₃ 알킬)로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고;

[0066]

R⁵ 및 R^{5a}는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R^{5a}는 이들이 부착된 원자와 함께, 카르보닐 기, 5- 또는 6-원 시클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가짐)을 형성하고;

[0067]

각 R^a는 독립적으로, 할로겐, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, -O-(C₁-C₆ 알킬), CF₃, -OCF₃, S(C₁-C₆ 알킬), CN, 페닐, -OCH₂-페닐, NH₂, -NO₂, -NH-(C₁-C₆ 알킬), -N-(C₁-C₆ 알킬)₂, 피페리딘, 피롤리딘, 피라졸, 피리딘, 2-아미노피리딘, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OH, -SO₂(C₁-C₆ 알킬), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆ 알킬) 및 C(O)N(C₁-C₆ 알킬)₂이고;

[0068]

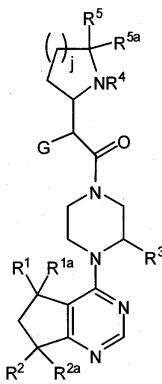
j는 1 또는 2이고; j가 2인 경우, NR⁴의 맞은편에 있는 j 고리 탄소가 0 헤테로원자로 대체될 수 있다.

[0069]

일반적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 분리된 거울상이성질체, 분리된 부분입체이성질체 및 제약상 허용되는 염을 포함한다.

[0070]

<화학식 I>



[0071]

상기 식에서,

[0073]

G는 1 내지 4개의 R^a 기로 임의로 치환된 페닐, 또는 할로겐으로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0074]

R¹ 및 R^{1a}는 H, Me, Et, -CH=CH₂, -CH₂OH, CF₃, CHF₂ 또는 CH₂F로부터 독립적으로 선택되고;

[0075]

R²는 H, -OH, -OMe 또는 F로부터 선택되고;

[0076]

R^{2a}는 H, Me 또는 F로부터 선택되거나; 또는

[0077]

R² 및 R^{2a}는 옥소이고;

[0078]

R³은 H, Me, Et 또는 CF₃이고;

[0079]

R⁴는 H, 4- 내지 6-원 헤테로사이클, 시클로프로필메틸; 또는 F, -OH 또는 -O(C₁-C₃ 알킬)로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고;

[0080]

R⁵ 및 R^{5a}는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R^{5a}는 이들이 부착된 원자와 함께, 5- 또는 6-원 시클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가짐)을 형성하고;

[0081]

각 R^a는 독립적으로, 할로겐, C₁-C₆-알킬, C₃-C₆-시클로알킬, -O-(C₁-C₆-알킬), CF₃, -OCF₃, S(C₁-C₆-알킬), CN, -OCH₂-페닐, NH₂, -NO₂, -NH-(C₁-C₆-알킬), -N-(C₁-C₆-알킬)₂, 피페리딘, 피롤리딘, CH₂F, CHF₂, -OCH₂F, -OCHF₂, -OH, -SO₂(C₁-C₆-알킬), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-C₆-알킬) 및 C(O)N(C₁-C₆-알킬)₂이고;

[0082]

j는 1 또는 2이고; j가 2인 경우, NR⁴의 맞은편에 있는 j 고리 탄소가 0 헤테로원자로 대체될 수 있다.

[0083]

화학식 I의 또다른 실시양태에서,

[0084]

R²는 H, -OH, -OMe 또는 F로부터 선택되고;

[0085]

R^{2a}는 H, Me 또는 F로부터 선택되고;

[0086]

R⁴는 H, 4- 내지 6-원 헤�테로사이클, 시클로프로필메틸; 또는 -OH 또는 -O(C₁-C₃ 알킬)로 임의로 치환된 C₁-C₄ 알킬이고;

[0087]

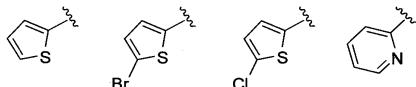
R⁵ 및 R^{5a}는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0088]

j는 1 또는 2이다.

[0089] 화학식 I의 G기에 있어서, 그 예로는 F, Cl, Br, I, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 시클로프로필, CN, CF₃, -OMe, -OEt, -OCF₃, -NO₂, -SMe 및 -OCH₂Ph로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 R^a기로 임의로 치환된 폐닐 ("Ph")이 포함된다. G의 예시적인 실시양태에는 폐닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-브로모페닐, 4-메틸페닐, 4-에틸페닐, 4-이소프로필페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-티오메틸페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-시클로프로필페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-브로모-3-플루오로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노-3-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3,5-디플루오로-4-클로로페닐, 2,3-디플루오로-4-클로로페닐, 2,5-디플루오로-4-클로로페닐, 3,5-디플루오로-4-브로모페닐, 2,3-디플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 4-(OCH₂Ph)-페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-플루오로-4-브로모페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-브로모페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-요오도페닐, 4-나트로페닐, 4-tert-부틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐 및 4-트리플루오로메톡시페닐이 포함된다.

[0090] 화학식 I의 G기에 있어서, 어구 "할로겐으로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴"은 할로겐으로 임의로 치환된 티오펜 및 피리딘을 포함한다. 특정 예로는 하기 구조가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.



[0091]

[0092] 화학식 I의 한 실시양태에서, R³은 H이다.

[0093]

화학식 I의 또다른 실시양태에서, R³은 메틸이고, 상기 메틸은 임의로 (S) 배위이다.

[0094]

화학식 I의 또다른 실시양태에서, R³은 에틸이다.

[0095]

한 실시양태에서, R⁵은 H이다. 또다른 실시양태에서, R^{5a}는 H이다.

[0096]

또다른 실시양태에서, R⁵는 메틸이다. 또다른 실시양태에서, R^{5a}는 메틸이다.

[0097]

또다른 실시양태에서, R⁵는 에틸이다. 또다른 실시양태에서, R^{5a}는 에틸이다.

[0098]

한 실시양태에서, R^{5a}는 H이다.

[0099]

또다른 실시양태에서, R^{5a}는 메틸이다.

[0100]

또다른 실시양태에서, R^{5a}는 에틸이다.

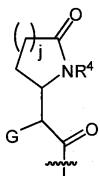
[0101]

특정 실시양태에서, R⁵ 및 R^{5a}는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R^{5a}는 이들이 부착된 원자와 함께, 카르보닐 기, 5- 또는 6-원 시클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가짐)을 형성한다.

[0102]

특정 실시양태에서, R⁵ 및 R^{5a}는 H 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R⁵ 및 R^{5a}는 옥소이거나 이들이 부착된 원자와 함께, 5- 또는 6-원 시클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가짐)을 형성한다.

[0103] 특정 실시양태에서, R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 카르보닐 기를 형성한다.

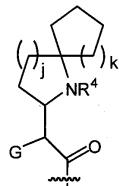


[0104]

[0105] (여기서, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 필요한 피페라진에 부착됨을 나타냄)

[0106]

특정 실시양태에서, R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 5- 또는 6-원 시클로알킬을 형성한다. 이 실시양태는 바이시클릭 스피로사이클을 형성한다. 특정 실시양태에서, R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 5- 또는 6-원 시클로알킬을 형성한다.

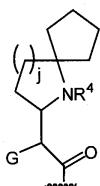


[0107]

[0108] (여기서, k는 1 또는 2이고, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 필요한 피페라진에 부착됨을 나타냄)

[0109]

특정 실시양태에서, R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 5-원 시클로알킬을 형성한다.

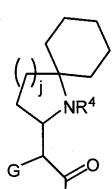


[0110]

[0111] (여기서, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 필요한 피페라진에 부착됨을 나타냄)

[0112]

특정 실시양태에서, R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 6-원 시클로알킬을 형성한다.

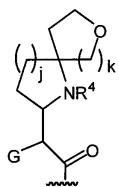


[0113]

[0114] (여기서, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 필요한 피페라진에 부착됨을 나타냄)

[0115]

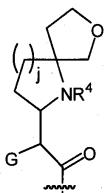
특정 실시양태에서, R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 5- 또는 6-원 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가짐)을 형성한다. 이 실시양태는 스피로사이클을 형성한다. 특정 실시양태에서, R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 산소 헤�테로원자를 가짐)을 형성한다.



[0116]

[0117] (여기서, k 는 1 또는 2이고, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 필요한 피페라진에 부착됨을 나타냄)

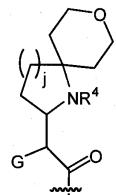
[0118] 특정 실시양태에서, R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 5-원 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가짐)을 형성한다.



[0119]

[0120] (여기서, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 필요한 피페라진에 부착됨을 나타냄)

[0121] 특정 실시양태에서, R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 하기 구조를 갖는 6-원 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 산소 헤�테로원자를 가짐)을 형성한다.



[0122]

[0123] (여기서, 물결선은 상기 구조가 화학식 I의 필요한 피페라진에 부착됨을 나타냄)

[0124] 특정 실시양태에서, R^1 은 (R) 배위이다.

[0125] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^1 은 메틸이고, 상기 메틸은 임의로 (R) 배위이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 H이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^1 및 R^{1a} 는 둘 다 메틸이다.

[0126] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^1 은 H이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 H이다.

[0127] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^1 은 에틸이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 H이다.

[0128] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^1 은 $CH=CH_2$ (비닐)이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 H이다.

[0129] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^1 은 CH_2OH 이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 H이다.

[0130] 특정 실시양태에서, R^1 은 CH_2F 이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{1a} 는 H이다.

[0131] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^{1a} 는 H이다.

[0132] 특정 실시양태에서, R^2 는 (R) 배위이다.

[0133] 특정 실시양태에서, R^2 는 (S) 배위이다.

[0134] 특정 실시양태에서, R^2 는 H이다.

[0135] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^2 및 R^{2a} 는 H이다.

[0136] 특정 실시양태에서, R^2 는 F이다.

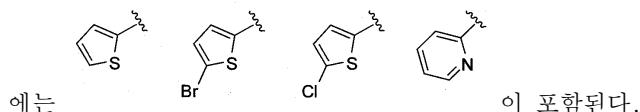
[0137] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^2 및 R^{2a} 는 F이다.

- [0138] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^2 는 F이고, R^{2a} 는 H이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 (R) 배위의 F이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 (S) 배위의 F이다.
- [0139] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^2 는 OH이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 H이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 (R) 배위의 OH이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 (S) 배위의 OH이다.
- [0140] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^2 는 OH이다. 화학식 I의 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 CH_3 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 (R) 배위의 OH이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 (S) 배위의 OH이다.
- [0141] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^2 는 $-OMe$ 이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 (R) 배위의 $-OMe$ 이다.
- [0142] 특정 실시양태에서, R^2 및 R^{2a} 는 옥소이다.
- [0143] 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 (R) 배위이다.
- [0144] 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 (S) 배위이다.
- [0145] 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 H이다.
- [0146] 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 CH_3 이다.
- [0147] 특정 실시양태에서, R^{2a} 는 F이다.
- [0148] 특정 실시양태에서, G는 폐닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 폐닐, 나프탈렌 또는 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^a 기로 임의로 치환된다. 특정 실시양태에서, G는 폐닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 폐닐, 나프탈렌 또는 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^a 기로 임의로 치환되고, 헤테로아릴은 질소 및 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, G는 폐닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 폐닐, 나프탈렌 또는 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^a 기로 임의로 치환되고, 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 티오펜이고, 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴은 인돌 또는 벤즈이속사졸이다. 특정 실시양태에서, G는 폐닐, 나프탈렌, 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 폐닐, 나프탈렌 또는 헤테로아릴은 1 내지 4개의 R^a 기로 임의로 치환되고, 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 티오펜이고, 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴은 인돌이다.
- [0149] 특정 실시양태에서, G는 1 내지 4개의 R^a 기로 임의로 치환된 폐닐; 할로겐으로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴; 나프탈렌; 또는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이다.
- [0150] 화학식 I의 한 실시양태에서, G는 1 내지 4개의 R^a 기로 임의로 치환된 폐닐이다. 특정 실시양태에서, 각 R^a 는 독립적으로, 할로겐, C_1-C_6 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, $-O-(C_1-C_6$ -알킬), CF_3 , $-OCF_3$, $S(C_1-C_6$ -알킬), CN, 폐닐, $-OCH_2$ -폐닐, NH_2 , $-NO_2$, $-NH-(C_1-C_6$ -알킬), $-N-(C_1-C_6$ -알킬)₂, 피페리딘, 피롤리딘, 피라졸, 피리딘, 2-아미노피리딘, CH_2F , CHF_2 , $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OH$, $-SO_2(C_1-C_6$ -알킬), $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ -알킬) 및 $C(O)N(C_1-C_6$ -알킬)₂이다. G의 예시적인 실시양태에는 폐닐, 2-클로로폐닐, 3-클로로폐닐, 4-클로로폐닐, 4-플루오로폐닐, 4-브로모폐닐, 4-메틸폐닐, 4-에틸폐닐, 4-이소프로필폐닐, 4-트리플루오로메틸폐닐, 4-시아노폐닐, 4-메톡시폐닐, 4-에톡시폐닐, 4-티오메틸폐닐, 4-트리플루오로메톡시폐닐, 4-시클로프로필폐닐, 4-클로로-3-플루오로폐닐, 3,4-디플루오로폐닐, 4-브로모-3-플루오로폐닐, 3-플루오로-4-메틸폐닐, 3-플루오로-4-메톡시폐닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸폐닐, 4-시아노-3-플루오로폐닐, 3,4-디클로로폐닐, 2,4-디클로로폐닐, 2,4-디플루오로폐닐, 2-클로로-4-플루오로폐닐, 2-플루오로-4-클로로폐닐, 3,5-디클로로폐닐, 3,5-디플루오로폐닐, 3-클로로-5-플루오로폐닐, 3-클로로-4-플루오로폐닐, 3-브로모-4-플루오로폐닐, 3,5-디플루오로-4-클로로폐닐, 2,3-디플루오로-4-클로로폐닐, 2,5-디플루오로-4-클로로폐닐, 3,5-디플루오로-4-브로모폐닐, 2,3-디플루오로-4-브로모폐닐, 2,5-

디플루오로-4-브로모페닐, 4-(OCH₂Ph)-페닐, 3-플루오로-4-브로모페닐, 4-요오도페닐, 4-니트로페닐, 4-tert-부틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메톡시페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-브로모-2-플루오로페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 3-브로모페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 4-(1H-피라졸-4-일)페닐, 바이페닐-4-일, 4-(2-아미노페리미딘-5-일)페닐, 2,3-디플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐 및 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐이 포함된다.

[0151] 화학식 I의 한 실시양태에서, G는 F, Cl, Br, I, 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, 시클로프로필, CN, CF₃, OMe, OEt, OCF₃, NO₂, SMe 및 OCH₂Ph로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 페닐이다. G의 예시적인 실시양태에는 페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-메틸페닐, 4-에틸페닐, 4-이소프로필페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-메톡시페닐, 4-에톡시페닐, 4-티오메틸페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-시클로프로필페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 4-브로모-3-플루오로페닐, 3-플루오로-4-메틸페닐, 3-플루오로-4-메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노-3-플루오로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-플루오로-4-클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3,5-디플루오로-4-클로로페닐, 2,3-디플루오로-4-클로로페닐, 2,5-디플루오로-4-클로로페닐, 3,5-디플루오로-4-브로모페닐, 2,3-디플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 4-(OCH₂Ph)-페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-클로로-3-플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-플루오로-4-브로모페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 4-브로모페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-메톡시페닐, 4-메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-요오도페닐, 4-니트로페닐, 4-tert-부틸페닐, 2-플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메톡시페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐 및 4-트리플루오로메톡시페닐이 포함된다. 특정 실시양태에서, G는 4-클로로페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐 및 4-시클로프로필페닐로부터 선택된다.

[0152] 화학식 I의 한 실시양태에서, G는 1개 이상의 할로겐으로 임의로 치환된 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴일 수 있다. 특정 실시양태에서, G는 티오펜 또는 피리딘 (할로겐으로 임의로 치환됨)일 수 있다. 특정 실시양태



[0153] 특정 실시양태에서, G는 1 내지 4개의 R^a 기로 임의로 치환된 나프탈렌이다. 특정 실시양태에서, G는 나프탈렌이다. 특정 실시양태에서, G는 나프탈렌-1-일 또는 나프탈렌-2-일이다.

[0154] 특정 실시양태에서, G는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, G는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 질소 및 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, G는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1개의 질소 헤테로원자를 함유한다. 특정 실시양태에서, G는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 인돌 또는 벤즈이속사졸이다. 특정 실시양태에서, G는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤�테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 인돌이다. 특정 실시양태에서, G는 9- 또는 10-원 바이시클릭 헤�테로아릴이고, 여기서 헤테로아릴은 1H-인돌-3-일이다.

[0155] 특정 실시양태에서, G는 1개의 R^a 기로 치환된다.

[0156] 특정 실시양태에서, R^a는 Cl이다.

[0157] 특정 실시양태에서, R^a는 Br이다.

[0158] 특정 실시양태에서, R^a는 시클로프로필이다.

[0159] 특정 실시양태에서, R^a는 트리플루오로메틸이다.

- [0160] 특정 실시양태에서, R^a 는 시아노이다.
- [0161] 특정 실시양태에서, R^a 는 $-SO_2(C_1-C_6\text{-알킬})$ 이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 $-SO_2CH_3$ 이다.
- [0162] 특정 실시양태에서, R^a 는 $C(O)NH_2$ 이다. 특정 실시양태에서, G는 벤즈아미드이다.
- [0163] 특정 실시양태에서, R^a 는 F이다.
- [0164] 특정 실시양태에서, R^a 는 폐닐이다.
- [0165] 특정 실시양태에서, R^a 는 2-아민피리미딘이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 2-아민피리미딘-5-일이다.
- [0166] 특정 실시양태에서, R^a 는 C_1-C_6 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 메틸 또는 tert-부틸이다.
- [0167] 특정 실시양태에서, R^a 는 1H-피라졸이다. 특정 실시양태에서, R^a 는 1H-피라졸-4-일이다.
- [0168] 특정 실시양태에서, R^a 는 메톡시이다.
- [0169] 특정 실시양태에서, R^a 는 트리플루오로메톡시이다.
- [0170] 특정 실시양태에서, G는 2개의 R^a 기로 치환된다. 특정 실시양태에서, R^a 는 F, Cl, CF_3 또는 CN으로부터 선택된다.
- [0171] 특정 실시양태에서, G는 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-시클로프로필페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-벤즈아미드, 4-(메틸술포닐)페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-시아노페닐, 4-클로로-2,5-디플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-브로모-2-플루오로페닐, 4-브로모-3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 3-브로모페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 4-(1H-피라졸-4-일)페닐, 바이페닐-4-일, 4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐, 4-tert-부틸페닐, 2,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐 및 3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐이다.
- [0172] 특정 실시양태에서, G는 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-시클로프로필페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-벤즈아미드, 4-(메틸술포닐)페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-시아노페닐, 4-클로로-2,5-디플루오로페닐, 4-클로로-2-플루오로페닐, 4-브로모-2-플루오로페닐, 4-브로모-3-플루오로페닐, 2-플루오로-4-메틸페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-플루오로-3-트리플루오로메틸페닐, 2-플루오로-4-메톡시페닐, 4-(1H-피라졸-4-일)페닐, 바이페닐-4-일, 4-(2-아미노피리미딘-5-일)페닐, 4-tert-부틸페닐, 2,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐, 2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 4-(트리플루오로메톡시)페닐 및 3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐이다.
- [0173] 특정 실시양태에서, G는 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-시클로프로필페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-시아노페닐, 4-벤즈아미드, 4-(메틸술포닐)페닐, 2-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐, 3-플루오로-4-클로로페닐, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸페닐 또는 3-플루오로-4-시아노페닐이다.
- [0174] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^4 는 C_1-C_4 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 이소부틸로부터 선택된다.
- [0175] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^4 는 $-OH$ 로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$ 또는 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 이다.
- [0176] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^4 는 $-O(C_1-C_3\text{ 알킬})$ 로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 이다.

[0177] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^4 는 F로 임의로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 또는 CH_2CHF_2 이다.

[0178] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^4 는 시클로프로필메틸이다.

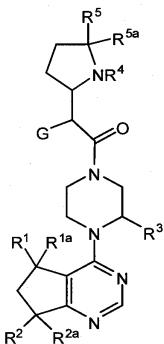
[0179] 화학식 I의 한 실시양태에서, R^4 는 4- 내지 6-원 헤테로사이클이다. 특정 실시양태에서, R^4 는 6-원 헤테로사이클이다. 또다른 실시양태에서, R^4 는 산소 원자를 함유하는 6-원 헤테로사이클이다. 또다른 실시양태에서, R^4 는 테트라하이드로파라닐이다.

[0180] 또다른 실시양태에서, R^4 는 테트라하이드로파란-4-일이다.

[0181] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, R^4 는 H이다.

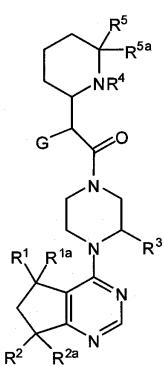
[0182] 화학식 I의 한 실시양태에서, j는 1이다. j가 1인 경우, 화학식 I은 하기 화학식 IA의 구조를 갖는다.

[0183] <화학식 IA>



[0184] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, j는 2이다. j가 2인 경우, 화학식 I은 하기 화학식 IB의 구조를 갖는다.

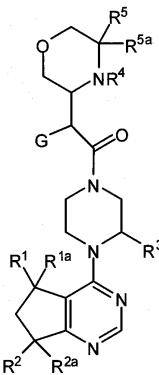
[0185] <화학식 IB>



[0186] 화학식 I의 또다른 실시양태에서, j는 2이고, NR^4 의 맞은편에 있는 j 고리 탄소는 0 헤테로원자로 대체될 수 있다. 화학식 I의 상기 실시양태는 하기 화학식 IC로서 제시된다.

[0189]

<화학식 IC>

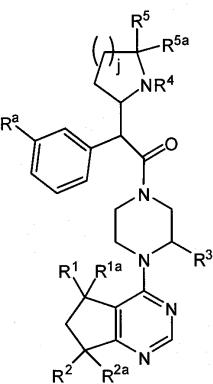


[0190]

화학식 I의 또 다른 실시양태에서, G는 3-치환 폐닐이다. 화학식 I의 상기 실시양태는 하기 화학식 II로서 제시된다.

[0192]

<화학식 II>



[0193]

상기 식에서, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{5a} , R^a 및 j 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0195]

화학식 II의 특정 실시양태에서, R^a 는 할로겐 또는 CF_3 이다.

[0196]

특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물로부터 화학식 II의 화합물이 배제된다.

[0197]

특정 실시양태에서, 염은 달리 명시되지 않는다면, 특정된 화합물의 상응하는 유리 산 또는 염기의 생물학적 유효성을 보유하면서, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 포함하는 "제약상 허용되는 염"이다.

[0198]

또한, 화학식 I의 화합물에는, 제약상 허용되는 염은 아니지만 화학식 I의 화합물의 제조 및/또는 정제를 위한 중간체, 및/또는 화학식 I의 화합물의 겨울상이성질체의 분리를 위한 중간체로서 유용할 수 있는, 화합물의 여타 염이 포함된다.

[0199]

화학식 I의 화합물의 합성

[0200]

본 발명의 화합물은, 특히 본원에 포함된 기재의 측면에서 화학 분야에 잘 알려져 있는 것들과 유사한 과정을 포함하는 합성 경로에 따라 합성될 수 있다. 출발 물질은, 일반적으로 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich) (미국 미주리주 세인트 루이스), 알파 에이서 (Alfa Aesar) (미국 매사추세츠주 워드 힐) 또는 TCI (미국 오리건주 포틀랜드)와 같은 상업적 공급원으로부터 입수될 수 있거나, 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 용이하게 제조된다 (예를 들어, 문헌 [Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N. Y. (1967-1999 ed.)] 또는 [Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin] 및 그의 부록 (바일스타인 온라인 데이터베이스를 통해서도 입수가능함)에 일반적으로 기재된 방법에 의해 제조됨).

[0201]

화학식 I의 화합물은 단일 화합물로 제조되거나 2종 이상, 예를 들어 5 내지 1,000종의 화합물, 또는 10 내지

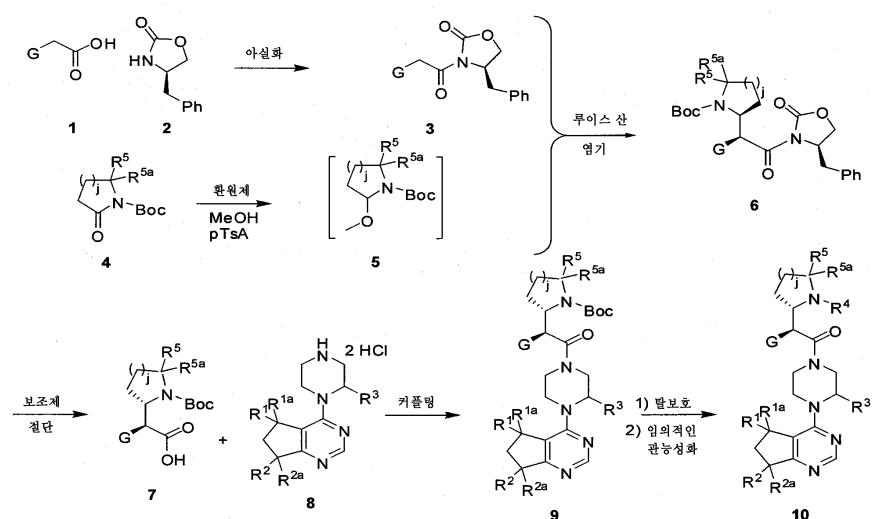
100종의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리로서 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 라이브러리는 조합적인 '분리 및 혼합' 접근법 또는 다중 병렬 합성법에 의해, 당업자에게 공지된 절차를 통해 용액상 또는 고상 화학을 이용해서 제조될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 2종 이상의 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 포함하는 화합물 라이브러리가 제공된다.

[0202]

예시를 목적으로, 하기 반응식 1 내지 8은 본 발명의 화합물 및 핵심 중간체를 제조하기 위한 일반적인 방법을 나타낸다. 개별 반응 단계에 관한 보다 상세한 설명을 위해서는, 하기 실시예 단락을 참조한다. 당업자는 다른 합성 경로를 이용하여 본 발명의 화합물을 합성할 수 있음을 알 것이다. 구체적인 출발 물질 및 시약은 반응식에 제시되며 아래에서 논의되지만, 다른 출발 물질 및 시약으로 용이하게 대체하여 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공할 수 있다. 또한, 하기 방법에 의해 제조된 화합물들의 대부분은 당업자에게 잘 알려져 있는 통상적인 화학을 이용하여 본 개시의 측면에서 추가로 변형시킬 수 있다.

[0203]

<반응식 1>



[0204]

[0205]

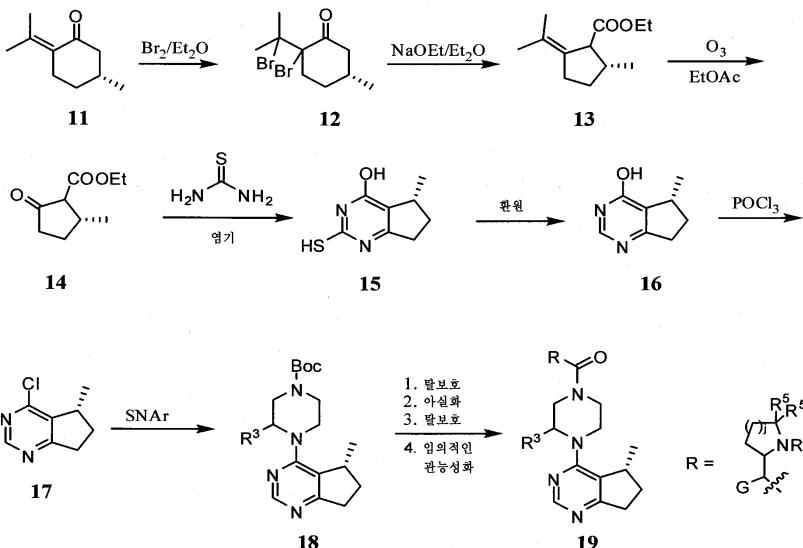
반응식 1은 화학식 10의 화합물을 제조하는 방법을 나타낸다. 3급 아민 염기, 예컨대 후니히 염기 (Hunig's base)의 존재 하에 활성화제로서의 산 클로라이드, 예컨대 피발로일 클로라이드를 사용하여, 적절하게 치환된 페닐 아세트산 (1) 및 키랄성 보조제 (예를 들어, 에반스 옥사졸리дин (Evans' oxazolidinone) (2))를 축합시킬 수 있다. 락탐 (4)를 환원제 (예를 들어, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 ("DIBAL-H"), -78 °C 내지 25 °C에서)에 의해 환원시키고, 산, 예컨대 p-톨루엔су阜산 ("pTsA")의 존재 하에 메탄올로 켄칭하여 중간체 메톡시헤테로사이클 (5)를 생성한다. 적절한 루이스 산 및 약염기 (예를 들어, 티타늄 테트라클로라이드 및 디이소프로필에틸아민)를 사용하여 (3) 및 (5)의 축합을 달성하여 2-치환 헤테로사이클 (6)을 형성한다. 이 반응에서의 허용 가능한 부분입체이성질체-선택성을 달성하기 위해 반응을 낮은 온도 (예를 들어, -100 °C 내지 0 °C)에서 수행할 필요가 있을 수 있다. 0 °C 내지 50 °C에서 염기 (예를 들어, LiOH, H₂O₂)를 사용하여 키랄성 보조제를 가수분해하여 카르복실산 (7)을 생성한다. 웨티드 결합 조건 (예를 들어, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 혼합플루오로포스페이트 ("HBTU"), N,N-디이소프로필에틸아민 ("DIEA"), 0 °C 내지 50 °C에서)을 이용하여 산 (7)을 피페라진 중간체 (8)과 커플링시킴으로써 완전히 정교화된 유사체를 합성할 수 있다. 무수 산 (예를 들어, 디옥산 중의 HCl)을 사용하여 화합물 (9)를 탈보호시켜 유리 아민을 생성한다. 원하는 경우, (알데히드 및 환원제 (예를 들어, NaBH(OAc)₃)를 사용하여) 상기 아민의 환원성 아민화, 표준 조건 하에서의 알킬화 또는 아실화에 의해 3급 아민 (10)을 제조한다.

[0206]

또다른 키랄성 보조제, 상이한 입체화학의 에반스 보조제 또는 반응 조건/시약을 사용하면, 단리되는 생성물의 입체이성질체들을 교대할 수 있고, 이로써 일반 경로가 화합물 (6)의 또다른 절대 입체화학 내로 제공된다.

[0207]

<반응식 2>

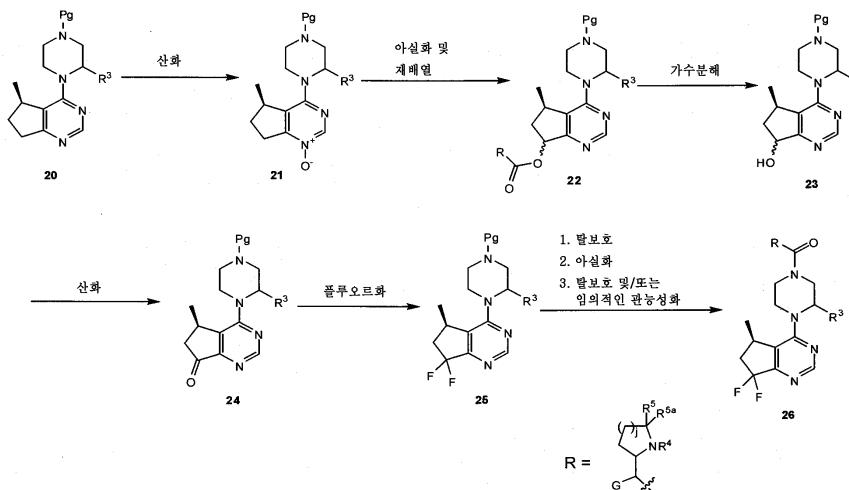


[0208]

반응식 2는, R^2 , R^{2a} 및 R^1 이 수소이고 R^{1a} 가 메틸인 화학식 I의 화합물 (19)를 제조하는 방법을 나타낸다. 반응식 1에 따르면, (+)-플레곤 (11)을 브롬화시켜 디-브로마이드 (12)를 제공한 후에 디-브로마이드 (12)를 나트륨에톡시드와 같은 염기로 처리함으로써 중간체 (13)을 제조할 수 있다. 플레게네이트 (13)의 오존 분해에 의해 케토에스테르 (14)를 생성한다. 케토에스테르 (14)를 KOH와 같은 염기의 존재 하에 티오우레아와 반응시킴으로써 피리미딘 고리를 구축한다. 암모니아 중의 라니 (Raney) Ni과 같은 촉매에 의한 환원에 의해, 화합물 (15)의 2-위치에 있는 메르캅토 기를 제거한다. 히드록시피리미딘 (16)의 염소화에 의해 4-클로로피리미딘 (17)을 생성한다. 클로로피리미딘 (17)과 피페라진의 S_NAr 반응에 의해 중간체 (18)을 생성한다. 중간체 (18)을 탈보호시킨 후, 피페라진 유도체를 적절하게 치환된 아미노산에 의해 아실화시킨 후, 제2 탈보호 단계 및 임의적인 추가 관능성화에 의해 화합물 (19)를 생성한다.

[0210]

<반응식 3>



[0211]

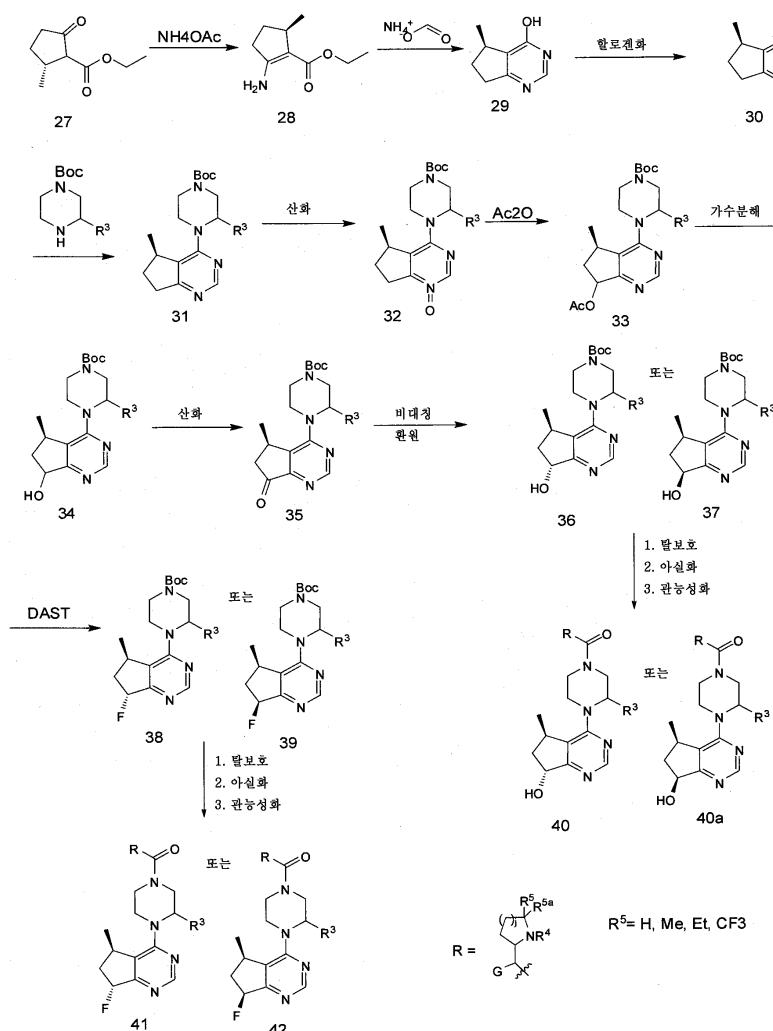
[0212]

반응식 3은, R^1 이 메틸이고, R^2 및 R^{2a} 가 F이고, R^{1a} 가 H인 화학식 I의 화합물 (26)을 제조하는 방법을 나타낸다. 반응식 3에 따르면, 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄 ("DCM") 또는 클로로포름 중에서 적합한 온도 (예를 들어, 0 °C 내지 실온)에서 적절한 산화제, 예컨대 메타-클로로페벤조산 ("m-CPBA"), 옥손 등을 사용하여, Pg가 적절한 아민 보호기 (적합한 아민 보호기에 대해서는 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7] 참조)인 화합물 (20) (반응식 2의 방법에 따라 제조됨)을 산화시켜 N-옥시드 (21)을 생성한 후, 이를 적절한 무수물, 예컨대 아세트산 무수물에 의해 아실화시키고 가열하여 에스테르 (22)의 혼합물을 생성할 수 있다. 수성 염기, 예컨대 NaOH 또는 LiOH를 이용한

에스테르 가수분해에 의해 2급 알콜 (23)의 혼합물을 생성한 후, 이를 표준 조건 하에 산화시켜 (알콜 \rightarrow 케톤) 산화의 적절한 예에 대해서는 문헌 [Larock's Comprehensive Organic Transformations] 참조) 케톤 (24)를 생성한다. 케톤 (24)를 적절한 용매, 예컨대 DCM 또는 클로로포름 중에서 플루오르화 시약, 예컨대 DAST 또는 데옥소-플루오르 (Deoxo-Fluor)로 처리하여 gem-디플루오라이드 화합물 (25)를 생성한다. 적절한 조건 하에 화합물 (25)로부터 질소 보호기를 제거하여 (문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis by Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7] 참조) 상응하는 탈보호 아민 (제시되지 않음)을 생성한다. 적합한 용매 (예를 들어, 디메틸포름아미드 ("DMF"), DCM, 클로로포름, 테트라하이드로푸란 ("THF") 등) 중에서 3급 아민 염기의 존재 또는 부재 하에 표준 커플링 시약을 사용하여, 탈보호된 피페라진을 적절하게 보호된 아미노산에 의해 아실화시킨 후 (예를 들어, 문헌 [Miklos Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis] 참조), 보호기를 제거하고, 임의적인 추가 관능성화에 의해 화합물 (26)을 생성한다.

[0213]

<반응식 4>



[0214]

반응식 4는 화합물 (40), (40a), (41) 및 (42)의 제조 방법을 나타낸다. 반응식 4에 따르면, 암모니아 합성단위체 (synthon)를 사용하여 화합물 (27)을 아민화시켜 화합물 (28)을 생성한다. 50 °C 내지 250 °C 및/또는 높은 압력에서 포름아미드의 존재 하에, 예를 들어 암모늄 포르메이트를 사용하여 피리미딘을 형성하여 바이시클릭 단위 (29)를 생성한다. 예를 들어, POCl_3 또는 SOCl_2 를 사용하여 화합물 (29)를 활성화시켜 활성화 피리미딘 (30)을 생성한다. 0 °C 내지 150 °C에서 적합한 보호/치환 피페리딘을 사용하여 상기 이탈기를 이탈시켜 피페리딘 (31)을 생성한다. -20 °C 내지 50 °C에서 예를 들어, $m\text{-CPBA}$ 또는 옥손을 이용한 산화에 의해 N-옥시드 (32)를 생성한다. 이를 아실화제 (예를 들어, 아세트산 무수물)로 처리한 후에 가열하여 (40 °C 내지 200 °C) 재배열을 수행함으로써 화합물 (33)을 얻는다. 0 °C 내지 50 °C에서 예를 들어 LiOH 또는 NaOH 를 이용한 가수분해에 의해 알콜 (34)를 생성한다. 적절한 온도에서, 예를 들어 스원 (Swern) 조건, MnO_4 또는 피리딘- SO_3 복합체를 이용한 산화에 의해 케톤 (35)를 생성한다. 예를 들어, 촉매량의 키랄성 촉매 (수소의 존재 하에), 코

리-바크시-시바타 (Corey-Bakshi-Shibata) 촉매 ("CBS 촉매") 또는 보로하이드라이드 환원제 (키랄성 리간드의 존재 하에)를 사용하여 상기 케톤을 비대칭 환원시켜 (R) 또는 (S) 입체화학의 알콜 (36) 또는 (37)을 생성한다. 별법으로, 비-키랄성 환원제 (예를 들어, H_2 , Pd/C)를 사용하여, 시클로펜坦 단위 상의 메틸 기가 평면 (facial) 선택성 및 부분입체이성질체-선택성을 제공하도록 할 수 있다. 상기 환원이 낮은 부분입체이성질체-선택성을 제공하는 경우, 예를 들어 크로마토그래피, 결정화 또는 유도체화에 의해 부분입체이성질체를 분리할 수 있다. 화합물 (36) 또는 (37)을 플루오르화제 (예를 들어, DAST, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 에서)로 처리하여, 반전된 입체화학을 갖는 플루오르화 유사체 (38) 또는 (39)를 각각 생성한다. 최종적으로, 예를 들어 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 산을 사용하여 t -부톡시카르보닐 ("Boc") 기를 제거하고, 적절하게 관능성화된 아미노산을 사용하여 아실화시키고, 최종적으로 이 아미노산의 아민을 관능성화시켜 (예를 들어, 임의의 보호기의 제거, 알킬화, 환원성 아민화 또는 아실화에 의해 새로운 치환기를 도입시킴) 최종 화합물 (41) 및 (42)를 생성한다.

[0216]

별법으로, 예를 들어 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 산을 사용하여 화합물 (36) 또는 (37)의 Boc-기를 제거하고, 적절하게 관능성화된 아미노산을 사용하여 아실화시키고, 최종적으로 이 아미노산의 아민을 관능성화시켜 (예를 들어, 임의의 보호기의 제거, 알킬화, 환원성 아민화 또는 아실화에 의해 새로운 치환기를 도입시킴) 최종 화합물 (40) 및 (40a)를 생성한다.

[0217]

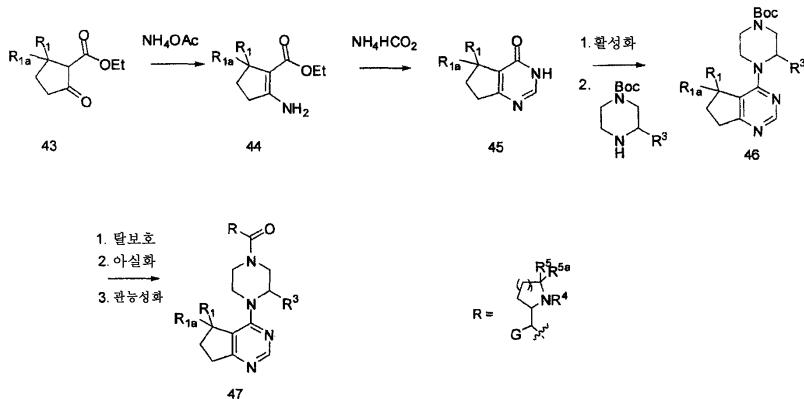
별법으로, 화합물 (34)를 임의로 관능성화시킨 후에 크로마토그래피 또는 부분입체이성질체 기술에 의해 분리한 다음, 임의적인 탈관능성화 (예를 들어, 반응식 8 참조)에 의해 화합물 (36) 및 (37)을 생성할 수 있다.

[0218]

반응식 4에서, R^5 및 R^{5a} 는 H 및 $C_1\text{-}C_4$ 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^5 및 R^{5a} 는 이들이 부착된 원자와 함께, 5- 또는 6-원 시클로알킬, 또는 5- 또는 6-원 헤테로사이클 (여기서, 헤테로사이클은 산소 헤테로원자를 가짐)을 형성한다.

[0219]

<반응식 5>

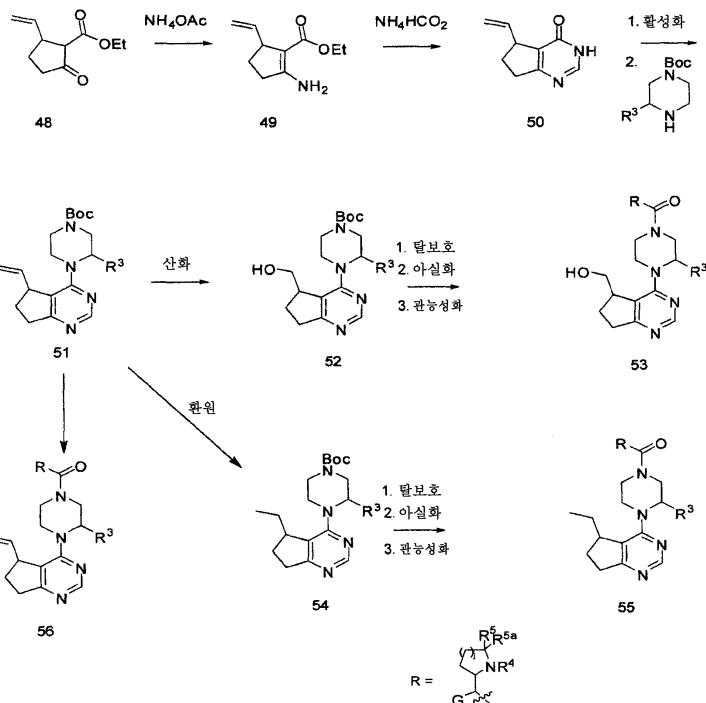


[0220]

반응식 5는 화합물 (47)의 제조 방법을 나타낸다. 반응식 5에 따르면, 암모니아 합성단위체를 사용하여 화합물 (43)을 아민화함으로써 화합물 (44)를 얻는다. $50\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $250\text{ }^\circ\text{C}$ 및/또는 고압에서 포름아미드의 존재 하에, 예를 들어 암모늄 포르메이트를 사용하여 피리미딘을 형성함으로써 바이시클릭 단위 (45)를 얻는다. 예를 들어, $POCl_3$ 또는 $SOCl_2$ 를 사용하여 화합물 (45)를 활성화시킴으로써 활성화된 피리미딘을 얻고, $0\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $150\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 적합한 보호/치환 피페리딘을 사용하여 상기 이탈기를 이탈시킴으로써 피페리딘 (46)을 얻는다. $0\text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 에서, 예를 들어 산을 사용하여 Boc-기를 제거하고, 적절하게 관능성화된 아미노산을 사용하여 아실화하고, 최종적으로 이 아미노산의 아민을 관능성화시켜 (예를 들어, 임의의 보호기의 제거, 알킬화, 환원성 아민화 또는 아실화에 의해 새로운 치환기를 도입시킴) 최종 화합물 (47)을 얻는다. 이어서, 이들 유사체에 분리 기술을 적용하여 단일 거울상이성질체를 얻을 수 있다.

[0222]

<반응식 6>



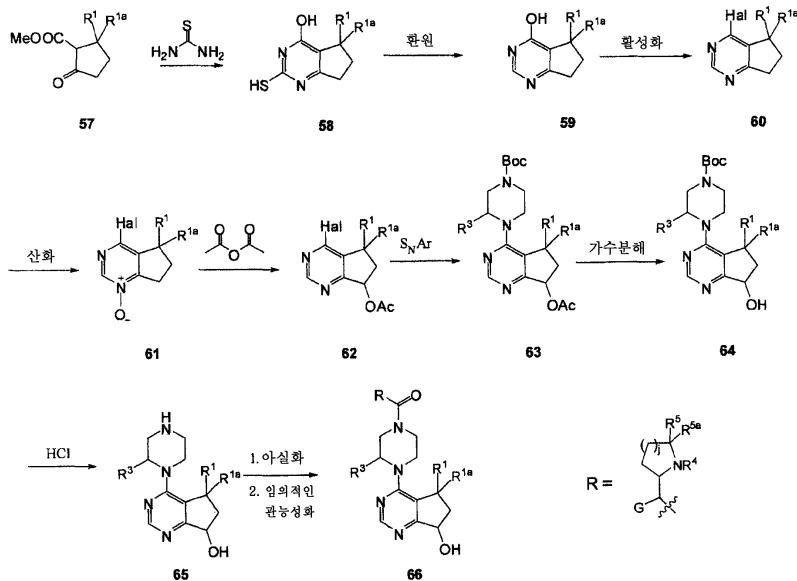
[0223]

[0224]

반응식 6은 R^1 의 후반 단계 관능성화를 포함하는, 화합물 (53), (55) 및 (56)의 제조 방법을 나타낸다. 반응식 6에 따르면, 암모니아 합성단위체를 사용하여 화합물 (48)을 아민화함으로써 화합물 (49)를 얻는다. 50 °C 내지 250 °C 및/또는 고압에서 포름아미드의 존재 하에, 예를 들어 암모늄 포르메이트를 사용하여 피리미딘을 형성함으로써 바이시클릭 단위 (50)을 얻는다. 예를 들어, $POCl_3$ 또는 $SOCl_2$ 를 사용하여 화합물 (50)을 활성화시킴으로써 활성화된 피리미딘을 얻고, 0 °C 내지 150 °C에서 적합한 보호/치환 피페리딘을 사용하여 상기 이탈기를 이탈시킴으로써 피페리딘 (51)을 얻는다. 올레핀은 그대로 잔류할 수 있거나, -100 °C 내지 -50 °C에서, 예를 들어 오존을 사용하여 관능성화시킬 수 있고, 이어서 환원성 후처리 (예를 들어, $NaBH_4$)에 의해 히드록시메틸 유도체 (52)를 얻을 수 있다. 별법으로, 0 °C 내지 50 °C, 1 atm 내지 50 atm에서, 예를 들어 $H_2/Pd/C$ 를 사용하여 올레핀을 환원시킴으로써 에틸 유도체 (54)를 얻는다. 이후, 0 °C 내지 50 °C에서, 예를 들어 산을 사용하여 Boc-기를 탈보호시키고, 적절하게 관능성화된 아미노산을 사용하여 아실화하고, 최종적으로 이 아미노산의 아민을 관능성화시켜 (예를 들어, 임의의 보호기의 제거, 알킬화, 환원성 아민화 또는 아실화에 의해 새로운 치환기를 도입시킴) 최종 화합물 (53), (55) 및 (56)을 얻는다. 이어서, 이들 유사체에 분리 기술을 적용하여 단일 거울상이성질체를 얻을 수 있다.

[0225]

<반응식 7>

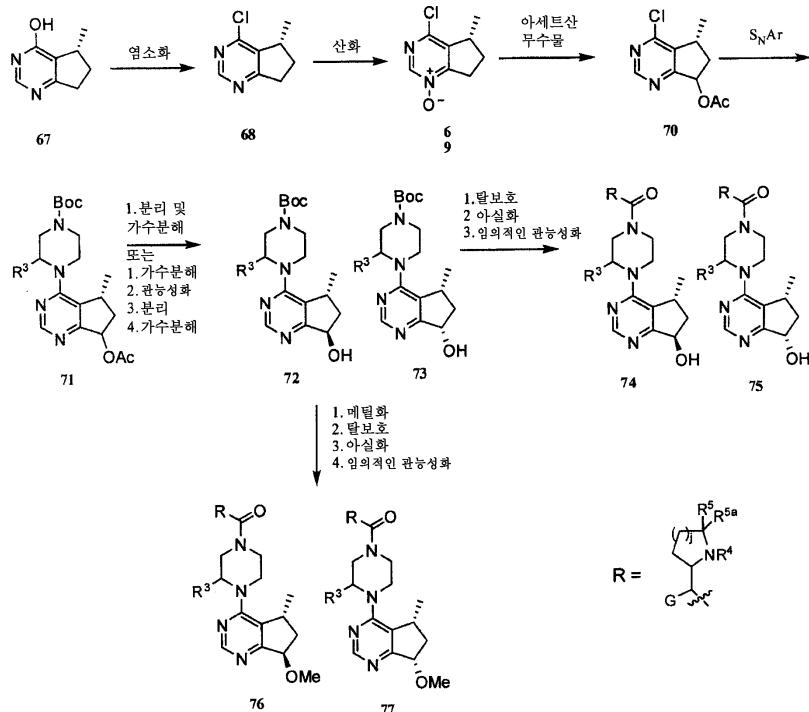


[0226]

[0227] 반응식 7은, R^2 가 OH 이고 R^3 가 H 인 화학식 I의 화합물 (66)의 제조 방법을 나타낸다. 피리미딘 (58)은, 케토 에스테르 (57)을 에탄올과 같은 적절한 용매 중에서 KOH 와 같은 염기의 존재 하에 티오우레아와 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 표준 환원 조건 (예를 들어, 라니 Ni 및 NH_4OH) 하에 화합물 (58)의 메르캅토 기를 환원시켜 화합물 (59)을 얻은 후, 히드록시피리미딘 (59)를 표준 조건 (예를 들어, $DIEA$ /디클로로에틸렌 ("DCE") 중의 $POCl_3$) 하에 활성화시켜 화합물 (60)을 얻을 수 있다. 이어서, 화합물 (60)을 표준 조건 (예를 들어, $CHCl_3$ 과 같은 적절한 용매 중의 $m\text{-CPBA}$) 하에 산화시켜 피리미딘-옥시드 (61)을 얻는다. 피리미딘-옥시드를 아세트산 무수물로 처리하여 재배열 생성물 (62)를 얻는다. 화합물 (63)은, 화합물 (62)를 표준 S_NAr 반응 조건 하에 적절하게 치환된 피페리딘과 반응시켜 화합물 (63)을 생성함으로써 얻어진다. 화합물 (63)을 가수분해하여 화합물 (64)를 얻은 다음, 이를 탈보호시켜 중간체 (65)를 생성한다. 피페라지닐 시클로펜타[d]피리미딘 (65)를 $HBTU$ 와 같은 커플링 시약의 존재 하에 적절한 아미노산으로 아실화한 후에 임의적인 관능성화를 수행하여 화학식 I의 화합물 (66)을 얻는다.

[0228]

<반응식 8>



[0229]

[0230]

반응식 8은, R^1 이 메틸이고 R^2 가 히드록시 또는 메톡시인 화학식 I의 화합물 (74), (75), (76) 및 (77)의 제조 방법을 나타낸다. 반응식 8에 따르면, 히드록시피리미딘 (67)을 표준 조건 (예를 들어, $POCl_3$) 하에 염소화시켜 4-클로로피리미딘 (68)을 얻는다. 4-클로로피리미딘 (68)을 m -CPBA 또는 과산화수소와 같은 산화제로 산화시켜 N -옥시드 (69)를 얻는다. N -옥시드 (69)를 아세트산 무수물에 의해 재배열시켜 중간체 (70)을 생성한다. 화합물 (70)을 목적하는 피페라진과 반응시켜 화합물 (71)을 얻는다. 화합물 (71)을 분리 (예를 들어, 키랄성 정지 상을 이용한 HPLC)한 다음, 수산화리튬과 같은 염기 처리시에 가수분해하여 화합물 (72) 및 (73)을 각각 얻는다. 이어서, 화합물 (72) 및 (73)을 탈보호 (예를 들어, Boc 기에 대해 4 N HCl /디옥산)시킨 다음, 적절한 아미노산과 반응시키고, 임의로 관능성화 (예를 들어, 환원성 아민화, 알킬화, 아실화 등)시켜 화합물 (74) 및 (75)를 각각 얻는다.

[0231]

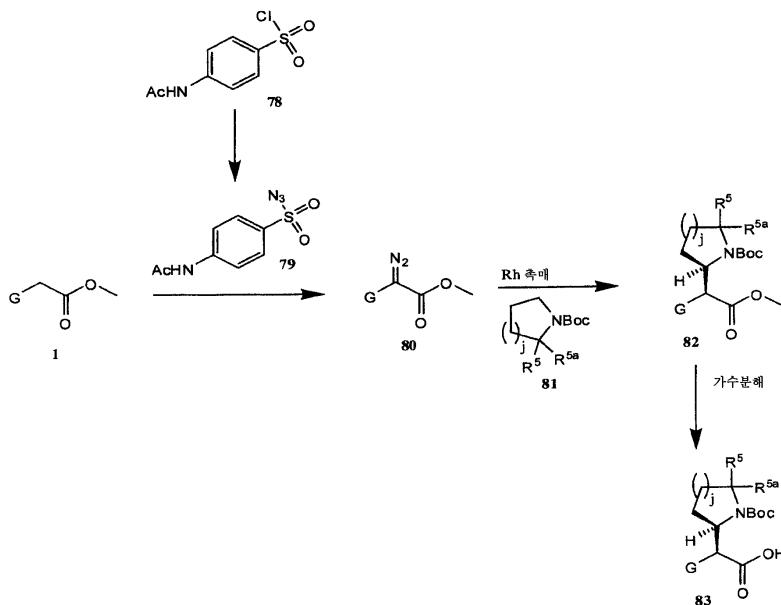
별법으로, 화합물 (72) 및 (73)의 7-히드록시 기를 NaH 또는 KOH 와 같은 염기의 존재 하에 알킬 할라이드 (예를 들어, MeI)와 같은 알킬화 시약으로 알킬화한 후, 탈보호 (예를 들어, Boc 기에 대해 4 N HCl /디옥산)시키고, 적절한 아미노산과 반응시키고, 임의로 관능성화 (예를 들어, 환원성 아민화, 알킬화, 아실화 등)시켜, R^2 가 메톡시인 화합물 (76) 및 (77)을 얻을 수 있다.

[0232]

별법으로, 화합물 (71)을 가수분해 (예를 들어, $LiOH$ 와 같은 염기)한 후에 관능성화시켜 분리 (예를 들어, 4-나트로벤조일 클로라이드, 트리에틸아민)를 용이하게 하고, 분리한 다음 가수분해 (예를 들어, 수산화리튬과 같은 염기)하여 알콜 (72) 및 (73)을 얻을 수 있다.

[0233]

<반응식 9>



[0234]

[0235]

반응식 9는, 화합물 (7)에 도시된 것에 또다른 입체화학이 적용된, 보호된 아미노산 단위 (83)을 형성하는 방법을 제시한다. 적합한 에스테르 (예를 들어, 화합물 (1))를 -20°C 내지 실온에서 아민 염기 (예를 들어, DBU)의 존재 하에, 예를 들어 아세토니트릴 중에서 적합한 아지드 (예를 들어, 4-아세트아미도벤젠술포닐 아지드 (79); 술포닐 클로라이드 (78)을 0°C 내지 실온에서 아세톤/물 중의 나트륨 아지드로 처리함으로써 얻어짐)로 처리하여 디아조 유사체 (80)으로 전환시킴으로써 화합물 (80)을 얻을 수 있다. 이 화합물 (80)을 -78°C 내지 100°C 의 온도에서 키랄성 로듐 촉매 (예를 들어, $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (테트라카이스[N-[(4-도데실페닐)술포닐]-L-프롤리네이토]디로듐)) 또는 예를 들어, 문헌 [Davies, Huw ML, et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 118, No. 29, pp. 6897-6907 (1996)] 및 [Davies, Huw ML, et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 125, No. 21, pp. 6462-6468 (2003)]에 보고된 바와 같은 유사 촉매의 존재 하에, 적절하게 보호되고 임의로 치환된 시클릭 아민 (81)로 처리하여 화합물 (82)를 얻을 수 있다. 리간드, 그의 입체화학 또는 온도를 변화시킴으로써, 또다른 입체화학 결과 또는 거울상이성질체/부분입체이성질체 과잉률을 얻을 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Davies, Huw ML, et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 125, No. 21, pp. 6462-6468 (2003)] 및 이 문헌에 인용된 참고문헌 참조). 이후, 0°C 내지 실온에서 수성-유기성 용매계 (예를 들어, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$) 중에서, 예를 들어 수산화리튬을 사용한 가수분해에 의해 목적하는 산 (83)을 얻는다. 이를 반응식 1 내지 8에 기재된 임의의 코어-피페라진 계 (예를 들어, 화합물 (8))와 커플링시킬 수 있다.

[0236]

따라서, 본 발명의 또다른 측면은

[0237]

(a) 하기 화학식 8의 화합물 또는 그의 염을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 9의 화합물을 제조하고;

[0238]

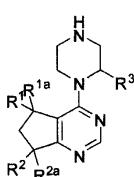
(b) 화학식 9의 화합물을 탈보호시키고;

[0239]

(c) 임의로, 화학식 9의 화합물을 관능성화시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0240]

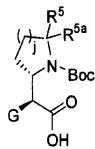
<화학식 8>



[0241]

[0242] (상기 식에서, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같음)

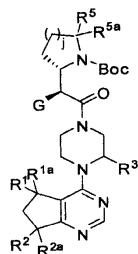
[0243] <화학식 7>



[0244]

[0245] (상기 식에서, R^5 , R^{5a} 및 j 는 본원에 정의된 바와 같음)

[0246] <화학식 9>



[0247]

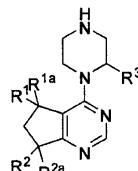
따라서, 본 발명의 또다른 측면은

[0249] (a) 하기 화학식 8의 화합물 또는 그의 염을 하기 화학식 83의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 84의 화합물을 제조하고,

[0250] (b) 화학식 84의 화합물을 탈보호시키고,

[0251] (c) 임의로, 화학식 84의 화합물을 관능성화시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 것을 포함하는, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

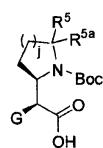
[0252] <화학식 8>



[0253]

[0254] (상기 식에서, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} 및 R^3 은 본원에 정의된 바와 같음)

[0255] <화학식 83>

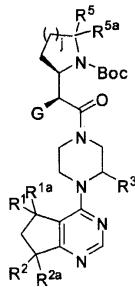


[0256]

[0257] (상기 식에서, R^5 , R^{5a} 및 j 는 본원에 정의된 바와 같음)

[0258]

<화학식 84>



[0259]

[0260]

화학식 I의 화합물의 제조에서, 중간체의 원격 관능기 (예를 들어, 1급 또는 2급 아민 등)의 보호가 필요할 수 있다. 이러한 보호에 대한 필요성은 원격 관능기의 성질 및 제조 방법의 조건에 따라 달라질 것이다. 적합한 아미노-보호기 (NH-Pg)는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐 (BOC), 벤질옥시카르보닐 (CBz) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐 (Fmoc)을 포함한다. 이러한 보호에 대한 필요성은 당업자에 의해 용이하게 결정된다. 보호기 및 그의 용도의 일반 기재에 대해서는, 문헌 [T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조한다.

[0261]

분리 방법

[0262]

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으므로, 이러한 화합물은 개별 (R)- 또는 (S)-임체이 성질체 또는 이들의 혼합물로서 생성될 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 명세서 및 특허청구범위에서 특정 화합물의 기재 또는 명명은 개별 거울상이성질체 및 부분임체이성질체 둘 다, 및 이들의 혼합물, 라세미체 또는 그외의 것을 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 부분임체이성질체 혼합물, 순수 부분임체이성질체 및 순수 거울상이성질체를 비롯한 모든 상기 이성질체를 포함한다. 부분임체이 성질체는 상이한 물성, 예를 들어 용점, 비점, 스펙트럼 특성 및 반응성을 갖는다.

[0263]

반응 생성물을 서로로부터 및/또는 출발 물질로부터 분리하는 것이 유리할 수 있다. 각 단계 또는 일련의 단계의 목적하는 생성물은 당업계에 통상적인 기술에 의해 목적하는 정도의 균질성으로 분리 및/또는 정제 (이하, 분리)된다. 전형적으로 이러한 분리는 다상 추출, 용매 또는 용매 혼합물로부터의 결정화, 증류, 승화 또는 크로마토그래피를 포함한다. 크로마토그래피는 예를 들어 역상 및 순상; 크기 배제; 이온 교환; 고압, 중압 및 저압 액체 크로마토그래피 방법 및 기기; 소규모 분석용; 모사 이동 층 (Simulated Moving Bed, SMB) 및 정제용 박층 또는 후층 크로마토그래피, 뿐만 아니라 소규모 박층 및 플래시 크로마토그래피 기술을 비롯한 임의의 수의 방법을 포함할 수 있다. 당업자는 목적하는 분리를 가장 잘 달성할 것 같은 기술을 적용할 것이다.

[0264]

부분임체이성질체 혼합물은 그의 개별 부분임체이성질체의 물리 화학적 차이를 기초로 하여 당업자에게 널리 공지된 방법, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 이러한 개별 부분임체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는, 거울상이성질체 혼합물을 적절한 광학 활성 화합물 (예를 들어, 키랄성 보조제, 예컨대 키랄성 알콜 또는 모서 산 클로라이드)과의 반응에 의해 부분임체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분임체이 성질체를 분리하고, 개별 부분임체이성질체를 상응하는 순수 거울상이성질체로 전환 (예를 들어, 가수분해)시켜 분리될 수 있다. 또한, 거울상이성질체는 키랄성 HPLC 컬럼을 사용하여 분리될 수도 있다.

[0265]

다른 임체이성질체가 실질적으로 없는 단일 임체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체는 광학 활성 분리제를 사용한 부분임체이성질체의 형성과 같은 방법을 이용하여 라세미 혼합물을 분리하여 수득될 수 있다 (문헌 [Eliel, E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]; [Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3):283-302]). 본 발명의 키랄성 화합물의 라세미 혼합물은 (1) 키랄성 화합물을 사용한 이온성 부분임체이성질체 염의 형성, 및 분별 결정화 또는 다른 방법에 의한 분리, (2) 키랄성 유도체화 시약을 사용한 부분임체이성질체 화합물의 형성, 부분임체이성질체의 분리, 및 순수 임체이성질체로의 전환, 및 (3) 키랄성 조건 하에 실질적으로 순수하거나 풍부화된 임체이성질체의 직접 분리를 비롯한 임의의 적합한 방법으로 분리되고 단리될 수 있다. 문헌 ["Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology," Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993)]을 참조한다.

[0266]

방법 (1)에서, 부분임체이성질체 염은 거울상이성질체적으로 순수한 키랄성 염기, 예컨대 브루신, 퀴닌, 에페드린, 스트리크닌, α -메틸- β -페닐에틸아민 (암페타민) 등을 카르복실산 및 술폰산과 같은 산성 관능기를 보유하는 비대칭 화합물과 반응시켜 형성될 수 있다. 부분임체이성질체 염은 분별 결정화 또는 이온성 크로마토그래

피에 의해 분리되도록 유도될 수 있다. 아미노 화합물의 광학 이성질체를 분리하기 위해, 키랄성 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 캄포르술폰산, 타르타르산, 만델산 또는 락트산을 첨가하여 부분입체이성질체 염이 형성되도록 할 수 있다.

[0267] 별법으로, 방법 (2)에서, 분리할 기질을 키랄성 화합물의 한 거울상이성질체와 반응시켜 부분입체이성질체 쌍이 형성되도록 한다 (문헌 [E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322] 참조). 비대칭 화합물을 거울상이성질체적으로 순수한 키랄성 유도체화 시약, 예컨대 멘틸 유도체와 반응시킨 후에 부분입체이성질체를 분리하고 가수분해하여 순수하거나 풍부한 거울상이성질체를 수득함으로써, 부분입체이성질체 화합물을 형성할 수 있다. 광학 순도를 결정하는 방법은 염기, 또는 모셔 에스테르, α -메톡시- α -(트리플루오로메틸)페닐 아세테이트의 존재 하에 라세미 혼합물의 키랄성 에스테르, 예컨대 멘틸 에스테르, 예를 들어 (-)멘틸 클로로포르메이트를 제조하고 (문헌 [Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165] 참조), 2종의 회전장애이성질체형 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 존재에 대하여 1 H NMR 스펙트럼을 분석하는 것을 포함한다. 회전장애이성질체 화합물의 안정한 부분입체이성질체는 회전장애이성질체 나프틸-이소퀴놀린의 분리 방법에 따라 순상 및 역상 크로마토그래피에 의해 분리되고 단리될 수 있다 (WO 96/15111).

[0268] 방법 (3)에서, 2종의 거울상이성질체들의 라세미 혼합물은 키랄성 정지상을 이용한 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다 (문헌 ["Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York], [Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378] 참조). 풍부한 또는 정제된 거울상이성질체는 비대칭 탄소 원자를 갖는 다른 키랄성 분자를 구별하는데 사용되는 방법, 예를 들어 광학 회전 및 원평광 이색성으로 구별할 수 있다.

[0269] 본 발명의 화합물은 또한 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있고, 모든 이러한 형태는 본 발명의 범위 내에 포함된다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체 (또한, 양성자성 호변이성질체라고도 알려져 있음)는 케토-에놀 및 이민-엔아민 이성질체화와 같이 양성자 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부 결합 전자들의 재조직화에 의한 상호전환을 포함한다.

[0270] 본원에 나타낸 구조에서, 임의의 특정 키랄성 원자의 입체화학이 명시되지 않은 경우에는, 모든 입체이성질체가 본 발명의 화합물로 고려되고 포함된다. 입체화학이 특정 배위를 표시하는 쇄기형 실선 또는 점선으로 명시된 경우에는, 해당 입체이성질체가 그와 같이 명시되고 정의된다.

투여 및 제약 제제

[0272] 본 발명의 화합물은 치료할 병태에 적절한 임의의 편리한 경로로 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 비경구 (폐하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 경막내 및 경막외를 포함함), 경피, 직장, 비측(鼻側), 국소 (협측 및 설하를 포함함), 질, 복강내, 폐내 및 비강내를 포함한다.

[0273] 본 발명의 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어, 정제, 분말, 캡슐, 용액, 분산액, 혼탁액, 시럽제, 분무제, 좌제, 젤, 에멀젼, 패치 등으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제에 통상적인 성분, 예를 들어, 희석제, 담체, pH 조정제, 감미제, 증량제 및 추가로 활성제를 함유할 수 있다. 비경구 투여를 목적하는 경우, 조성물은 멸균되며, 주사 또는 주입에 적합한 용액 또는 혼탁액 형태일 것이다.

[0274] 전형적인 제제는 본 발명의 화합물과 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Howard C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, (8th Ed. 2004)]; [Alfonso R. Gennaro et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th Ed. 2000)]; 및 [Raymond C. Rowe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (5th Ed. 2005)]에 상세하게 기재되어 있다. 또한, 상기 제제는 1종 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 혼탁화제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제 (perfuming agents), 향미제, 희석제, 및 약물 (즉, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물)의 모양을 좋게하거나 제약 제품 (즉, 약제)의 제조에 도움이 되는 다른 공지의 첨가제를 포함할 수도 있다.

[0275] 본 발명의 한 실시양태는 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0276] 화학식 I의 화합물을 사용한 치료 방법

본 발명의 화합물은 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제의 조정 또는 조절로 매개되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 예방제 또는 치료제로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 AKT 단백질 키나제-매개 병태는 염증성, 과다증식성, 심혈관, 신경퇴행성, 부인과 및 피부과 질환 및 장애를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0278] 한 실시양태에서, 상기 제약 조성물은 하기 카테고리의 암을 비롯한 과다증식성 장애를 치료하기 위한 것이다: (1) 심장: 육종 (맥관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; (2) 폐: 기관지원성 암종 (편평 세포, 미분화 소세포(small cell), 미분화 대세포(large cell), 샘암종), 폐포 (세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종, 비-소세포 폐, 소세포 폐; (3) 위장관: 식도 (편평 세포 암종, 샘암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (도관 샘암종, 인슐린종, 글루카곤종, 가스트린종, 카르시노이드 종양, VIP종(vipoma)), 소장 (샘암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (샘암종, 관상 선종, 융모 선종, 과오종, 평활근종); (4) 요생식로: 신장 (샘암종, 빌름스 종양 [신장모세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 샘암종), 전립선 (샘암종, 육종), 고환 (정상피종, 기형종, 태생기 암종, 기형암종, 융모막암종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종양 종양, 지방종); (5) 간: 간암 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 맥관육종, 간세포 선종, 혈관종; (6) 뼈: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척삭종, 골연골종(osteochronfroma) (골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골아세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포 종양; (7) 신경계: 두개 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 뇌척수막 (수막종, 수막육종, 신경교종증), 뇌 (별아교세포종, 수아세포종, 신경교종, 상의세포종, 배세포종 [송과체종], 다형성 신경교아종, 희돌기교종, 신경집종, 망막아세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종; (8) 부인과: 자궁 (자궁내막 암종), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전-종양(pre-tumor) 경부 이형성), 난소 (난소 암종 [장액 낭선암종, 점액 낭선암종, 미분류 암종], 과립막-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 (Sertoli-Leydig) 세포 종양, 미분화배세포종, 악성 기형종), 외음문 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 샘암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (명세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아 횡문근육종), 난관 (암종); (9) 혈액계: 혈액 (골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프아구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식 질환, 다발성 골수종, 골수형성이상 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종 [악성 림프종]; (10) 피부: 진행성 흑색종, 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 이형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; (11) 부신: 신경모세포종; (12) 유방: 전이성 유방; 유방 샘암종; (13) 결장; (14) 구강; (15) 모발 세포 백혈병; (16) 두부 및 경부; 및 (17) 기타, 예를 들어 무반응성 전이성 질환; 카포시 육종; 바나얀-조나나 증후군; 및 다른 종류의 과다증식성 장애 중 코우텐병 또는 레미트-두클로스병.

[0279] 본 발명의 화합물 및 방법은 또한 류마티스성 관절염, 골관절염, 크론병, 혈관섬유종, 안구 질환 (예를 들어, 망막 혈관형성, 당뇨병성 망막병증, 노화-관련 황반 변성, 황반 변성 등), 다발성 경화증, 비만증, 재협착, 자가면역 질환, 알리지, 천식, 자궁내막증, 아테롬성동맥경화증, 정맥 이식 협착증, 문합주위 보철 이식(peri-anastomotic prosthetic graft) 협착증, 전립선 비대증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 건선, 조직 복구로 인한 신경 손상의 억제, 반흔 조직 형성 (또한, 창상 치유를 도울 수도 있음), 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 감염, 특히 박테리아, 바이러스, 레트로바이러스 또는 기생충 감염 (아폽토시스를 증가시켜 작용함), 폐 질환, 신생물, 파킨슨병, 이식 거부 (면역억제제로서 작용함), 폐혈성 쇼크 등과 같은 질환 및 병태를 치료하는데 사용될 수도 있다.

[0280] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 포유동물에게 AKT 단백질 키나제에 의해 매개되는 질환 또는 의학적 병태의 치료 또는 예방 유효량의 1종 이상의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상기 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0281] 암의 경우에, 유효량의 약물에 의해 암 세포 수의 감소, 종양 크기의 감소, 말초 장기로의 암 세포 침윤의 억제 (즉, 어느 정도 저속화하거나 바람직하게는 정지시킴), 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도 저속화하거나 바람직 하게는 정지시킴), 종양 성장의 어느 정도 억제, 및/또는 암과 관련이 있는 하나 이상의 증상의 어느 정도 경감이 가능하다. 약물은 기존의 암 세포의 성장을 방지하고/하거나 암 세포를 사멸시킬 수 있을 정도로 세포증식 억제성이고/이거나 세포독성일 수 있다. 암 요법의 경우, 예를 들어 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가하고/하거나 반응률 (RR)을 결정함으로써 효능을 측정할 수 있다.

- [0282] 이러한 양에 상응하는 화학식 I의 화합물의 양은 특정 화합물, 질환 상태 및 그의 중증도, 치료가 요구되는 포유동물의 정체성 (예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 달라지겠지만, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.
- [0283] 본 발명은 또한 AKT 단백질 키나제-매개된 병태의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다.
- [0284] 본 발명의 또 다른 측면은 AKT 단백질 키나제-매개된 병태의 치료 또는 예방과 같은 요법을 위한 의약의 제조에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도이다.
- [0285] 조합 요법
- [0286] 본 발명의 화합물 및 그의 입체이성질체 및 제약상 허용되는 염은 단독으로 또는 치료를 위한 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 화학치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 1종 이상의 추가 약물, 예를 들어 상이한 작용 메카니즘으로 작용하는 소염성 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 제약 조합 제제 또는 투약법의 제2 화합물은 본 발명의 화합물과 상보적인 활성을 가져서, 이들이 서로 해로운 영향을 주지 않도록 하는 것이 바람직하다. 이러한 분자는 의도한 목적에 효과적인 양으로 조합되어 적합하게 존재한다. 본 발명의 화합물은 단일 제약 조성물 중에서 함께 투여될 수 있거나 따로 투여될 수도 있으며, 따로 투여되는 경우에는 이것이 동시에 일어날 수도 있고 임의의 순서로 순차적으로 일어날 수도 있다. 이러한 순차적 투여는 시간상 가까울 수도 있고 시간상 멀 수도 있다.
- [0287] 화학요법제의 예로는 에를로티니브 (타르세바(TARCEVA)[®], 제넨테크, 인크.(Genentech, Inc.)/OSI 팜.(OSI Pharm.)), 트라스투주마브 (헤르셉틴(HERCEPTIN)[®], 제넨테크, 인크.); 베바시주마브 (아바스틴(AVASTIN)[®], 제넨테크, 인크.); 리툭시마브 (리툭산(RITUXAN)[®], 제넨테크, 인크./바이오젠 이텍, 인크.(Biogen Idec, Inc.)), 보르테조미브 (벨케이드(VELCADE)[®], 밀레니엄 팜.(Millennium Pharm.)), 폴베스트란트 (파슬로덱스(FASLODEX)[®], 아스트라제네카(AstraZeneca)), 수텐트 (SU11248, 화이자(Pfizer)), 레트로졸 (페마라(FEMARA)[®], 노파르티스(Novartis)), 이마티니브 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)[®], 노파르티스), PTK787/ZK 222584 (노파르티스), 옥살리플라틴 (엘록사틴(Eloxatin)[®], 사노피(Sanofi)), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (시클리무스, 라파뮨(RAPAMUNE)[®], 와이어쓰(Wyeth)), 라파티니브 (GSK572016, 글락소 스미스클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나파르니브 (SCH 66336), 소라페니브 (BAY43-9006, 바이엘 랩스(Bayer Labs)), 및 게피티니브 (이레싸(IRESSA)[®], 아스트라제네카), AG1478, AG1571 (SU 5271, 수겐(Sugen)), 알킬화제, 예컨대 티오텐과 및 시톡산(CYTOXAN)[®] 시클로스포스포아미드, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)[®] (독소루비신), 탁솔(TAXOL)[®] (파클리탁셀; 브리스톨-마이어스 스퀴브(Bristol-Myers Squibb), 뉴저지주 프린스턴 소재), 아브라간(ABRAXANE)[®] (크레모포르-무함유), 및 탁소테르(TAXOTERE)[®] (독세탁셀; 롱-풀랑 로레르(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니 소재)가 포함된다.
- [0288] 제품
- [0289] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 상기한 장애의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제품 또는 "키트"가 제공된다. 한 실시양태에서, 키트는 본 발명의 화합물을 포함하는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성될 수 있다. 용기는 병태 치료에 효과적인 본 발명의 화합물 또는 그의 제제를 보유할 수 있고, 멸균된 입구를 가질 수 있다 (예를 들어, 상기 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 가진 바이알 또는 정맥내 용액 백일 수 있음).
- [0290] 키트는 용기에 존재하거나 또는 용기에 부착된 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 예를 들어 AKT 키나제에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타낸다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 또한 상기 조성물이 다른 장애를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타낼 수도 있다.
- [0291] 특정 실시양태에서, 키트는 정제 또는 캡슐과 같은 본 발명의 화합물의 고체 경구 형태를 전달하는데 적합하다. 이러한 키트는 바람직하게는 수많은 단위 투여량을 포함한다. 이러한 키트는 투여량이 그의 의도된 사용 순서에 따라 배치된 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩 (blister pack)"이다. 블리스터 팩

은 패키징 산업에 널리 공지되어 있으며, 제약 단위 투여량 형태를 패키징하는데 폭넓게 사용된다. 원한다면, 기억 보조물은 예를 들어 숫자, 문자 또는 다른 표시 형태로, 또는 투여량이 투여될 수 있는 치료 일정 날짜를 표시하는 달력 삽입물로 제공될 수 있다.

[0292] 또 다른 실시양태에 따라서, 키트는 (a) 본 발명의 화합물이 함유된 제1 용기, 및 (b) 제2 제약 제제가 함유된 제2 용기를 포함할 수 있고, 여기서 제2 제약 제제는 AKT 키나제에 의해 매개되는 장애를 치료하는데 유용한 제2 화합물을 포함한다. 별법으로 또는 추가로, 키트는 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 주사용 정균수 (BWF1), 인산염 완충 염수, 링거 용액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제3 용기를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 비롯하여, 상업적 및 사용자 입장에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0293] 키트는 본 발명의 화합물 및 제2 제약 제제가 존재하는 경우에는 이러한 제2 제약 제제를 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트가 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 조성물 및 제2 제약 제제를 포함하는 경우, 상기 키트는 상기 제1 및 제2 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 동시에, 순차적으로, 또는 별도로 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다.

[0294] 키트가 본 발명의 조성물 및 제2 치료제를 포함하는 특정 다른 실시양태에서, 키트는 분할된 병 또는 분할된 포일 패킷과 같이 별개의 조성물을 함유하기 위한 용기를 포함할 수 있지만, 상기 별개의 조성물은 또한 단일의 미분할 용기에 함유되어 있을 수도 있다. 특정 실시양태에서, 키트는 별개의 성분들을 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 키트 형태는, 별개의 성분들이 바람직하게는 상이한 투여 형태 (예를 들어, 경구 및 비경구)로 투여되거나, 상이한 투여 간격으로 투여되거나, 또는 처방한 의사가 조합물의 개별 성분들의 적정을 원하는 경우에 특히 유리하다.

[0295] 따라서, 본 발명의 추가의 측면은 Akt 키나제에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 치료하기 위한 키트를 제공하며, 여기서 상기 키트는 (a) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제1 제약 조성물, 및 (b) 사용을 위한 설명서를 포함한다.

[0296] 특정 실시양태에서, 키트는 (c) Akt 키나제에 의해 매개되는 장애 또는 질환을 치료하는데 적합한 제2 화합물을 포함하는 제2 제약 조성물을 추가로 포함한다. 제2 제약 조성물을 포함하는 특정 실시양태에서, 키트는 상기 제1 및 제2 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 제약 조성물은 별개의 용기에 함유된다. 다른 실시양태에서, 상기 제1 및 제2 제약 조성물은 동일 용기에 함유된다.

[0297] 화학식 I의 화합물이 주로 포유동물에서 사용하기 위한 치료제로서 가치가 있지만, 이들은 또한 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제 및/또는 이중 특이성 키나제를 제어할 필요가 있는 어떠한 경우라도 유용하다. 따라서, 이들은 새로운 생물학적 시험을 개발하고 새로운 약리학적 작용제를 조사하는데 사용하기 위한 약리학적 표준물로서 유용하다.

[0298] 본 발명의 화합물의 활성은 AKT 단백질 키나제, 티로신 키나제, 추가의 세린/트레오닌 키나제, 및/또는 이중 특이성 키나제에 대하여 시험판내, 생체내 또는 세포주내에서 검정될 수 있다. 시험판내 검정은 키나제 활성의 억제를 결정하는 검정을 포함한다. 별법의 시험판내 검정은 상기 억제제가 키나제에 결합하는 능력을 정량하며, 결합 전에 억제제를 방사성표지하고, 억제제/키나제 복합체를 단리하고, 결합된 방사성표지의 양을 결정하거나, 또는 신규 억제제를 공지의 방사성리간드와 인큐베이션하는 경쟁 실험을 수행하여 측정될 수 있다. 이들 및 다른 유용한 시험판내 및 세포 배양 검정은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0299] 본 발명을 어느 정도 상세하게 기재하고 예시하였지만, 본 개시내용은 오직 예시를 위한 것이며, 당업자는 본원에서 청구되는 본 발명의 취지와 범위에서 벗어나지 않고도 일부의 조합 및 배열에 있어서 수많은 변화를 가할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

생물학적 실시예

AKT-1 키나제 검정

[0302] 본 발명에 기재된 화합물의 활성은 하기 키나제 검정으로 결정할 수 있고, 이 검정은 시판되는 IMAP 키트를 사용한 형광 편광을 통해서 전장 인간 재조합 활성 AKT-1에 의한 형광-표지된 웨티드의 인산화를 측정한다.

[0303] 검정 물질은 몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices) (미국 캘리포니아주 서니베일)의 IMAP AKT 검정 벌크 키트 (제품 번호 R8059)로부터 얻었다. 키트 물질은 IMAP 반응 완충제 (5x)를 포함하였다. 희석된 1x IMAP 반응

완충제는 10 mM Tris-HCl, pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 0.05% NaN₃를 함유하였다. 관례적으로, DTT는 사용 직전에 1 mM의 최종 농도로 첨가되었다. 또한, IMAP 결합 완충제 (5x) 및 IMAP 결합 시약도 포함하였다. 결합 용액은 IMAP 결합 시약을 1x IMAP 결합 완충제 중에 1:400 희석물로 제조하였다.

[0304] 플루오레세인-표지된 AKT 기질 (크로스타이드(Crosstide))은 서열 (F1)-GRPRSSFAEG를 갖는다. 1x IMAP 반응 완충제 중에서 20 μM의 스톡(stock) 용액을 제조하였다.

[0305] 사용된 플레이트는 화합물 희석 및 화합물-ATP 혼합물 제조를 위해 사용된 코스타(Costar) 3657 (폴리프로필렌으로 제조되고, 백색 v-바닥을 갖는 382-웰)을 포함하였다. 검정 플레이트는 팩카드(Packard) 프록시플레이트 (ProxyPlate)TM-384 F였다.

[0306] 사용된 AKT-1은 PDK1 및 MAP 키나제 2로 활성화된 전장 인간 재조합 AKT-1로부터 제조하였다.

[0307] 검정을 수행하기 위해서, 디메틸су勖시드 ("DMSO") 중 10 mM의 화합물 스톡 용액을 제조하였다. 스톡 용액 및 대조군 화합물을 DMSO (화합물 10 μl + DMSO 10 μl)에 1:2로 9회 단계적으로 희석하여, 원하는 투여량 범위에 걸쳐 일련의 50배 희석물을 수득하였다. 이어서, DMSO 중 화합물의 2.1 μl 분취액을, 1 mM DTT를 함유하는 1x IMAP 반응 완충액 중 10.4 μM ATP 50 μl를 함유하는 코스타 3657 플레이트로 옮겼다. 철저한 혼합 후, 2.5 μl 분취액을 프록시플레이트TM-384 F 플레이트로 옮겼다.

[0308] 검정은, 200 nM 형광-표지된 웨티드 기질 및 4 nM AKT-1을 함유하는 용액의 2.5 μl 분취액을 첨가하여 개시하였다. 플레이트를 1분 동안 1000 g에서 원심분리하고, 상온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 결합 용액 15 μl를 첨가하여 반응을 켄칭하고, 다시 원심분리하고, 상온에서 30분 더 인큐베이션한 후에, 형광 편광을 측정하도록 구성된 빅터(Victor) 1420 멀티레이블(Multilabel) HTS 계수기에서 판독하였다.

[0309] 실시예 1 내지 100의 화합물을 상기 검정에서 시험하였고, 이들은 1 μM 미만의 IC₅₀을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0310] 실시예 1 내지 141의 화합물을 상기 검정에서 시험하였고, 이들은 1 μM 미만의 IC₅₀을 갖는 것으로 밝혀졌다.

제조 실시예

[0312] 본 발명을 예시하기 위해서, 하기 실시예를 포함시켰다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 제한하는 것이 아니고, 본 발명의 실시 방법에 대한 제안을 의미하는 것에 불과함을 이해해야 한다. 당업자는 기재된 화학 반응이 수많은 다른 본 발명의 화합물의 제조를 위해 쉽게 채택될 수 있고, 본 발명의 화합물을 제조하는 별법의 방법도 본 발명의 범위 내에 속한다는 것을 알 것이다. 예를 들어, 본 발명에 따라 예시되지 않은 화합물의 합성은 예를 들어 간접기의 적절한 보호, 기재된 것 이외에 당업계 공지의 다른 적합한 시약의 사용, 및/또는 반응 조건의 통상적 변형에 의해서 당업자에게 명백한 변형을 통해 성공적으로 수행될 수 있다. 별법으로, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응이 본 발명의 다른 화합물을 제조하기 위해 적용될 수 있는 것으로 인식될 것이다.

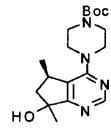
[0313] 하기 실시예에서, 달리 언급하지 않는 한 모든 온도는 섭씨로 기재하였다. 시약은 상업적 공급처, 예를 들어 시그마-알드리치, 알파 에이서 또는 TCI로부터 구입하였고, 달리 언급하지 않는 한 추가의 정제 없이 사용하였다. 테트라하이드로푸란 ("THF"), 디클로로메탄 ("DCM"), 톨루엔 및 디옥산은 알드리치로부터 슈어(Sure) 밀폐 병으로 구입하였고, 입수한 그대로 사용하였다.

[0314] 하기 기재된 반응은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 양압 하에 또는 무수 용매에서 (달리 언급하지 않는 한) 건조 투브로 수행하였고, 반응 플라스크에는 전형적으로 시린지를 통해 기질 및 시약을 도입하기 위한 고무 격막이 장착되어 있었다. 유리 제품은 오븐 건조시키고/시키거나 가열 건조시켰다.

[0315] ¹H-NMR 스펙트럼은 400 MHz에서 작동하는 배리안(Varian) 기기로 기록하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 참조용 표준물로서 테트라메틸실란 (0.00 ppm) 또는 잔류 용매 (CDCl₃: 7.25 ppm; CD₃OD: 3.31 ppm; D₂O: 4.79 ppm; d₆-DMSO: 2.50 ppm)를 사용하여 CDCl₃, CD₃OD, D₂O 또는 d₆-DMSO 용액 (ppm 단위로 보고함)으로서 수득하였다. 피크 다중도를 보고할 때, 하기 약어를 사용하였다: s (단일선), d (이중선), t (삼중선), q (사중선), m (다중선), br (광폭선(broadened)), dd (이중선의 이중선), dt (삼중선의 이중선). 커플링 상수가 주어지는 경우, 이것은 헤르츠 (Hz)로 보고하였다.

[0316]

실시예 A



[0317]

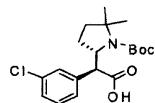
tert-부틸 4-((5R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트

[0319]

THF (4 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.120 mmol; 실시예 3, 단계 8 참조)의 용액을 -78 °C에서 디에틸 에테르 중 메틸리튬의 1.5 M 용액 (0.088 mL, 0.132 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78 °C에서 1시간 동안 교반하고, 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc (2 X)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 용리시키는 실리카 카트리지 (5.0 g)에 의해 정제하여 고체로서 tert-부틸 4-((5R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (29 mg, 69%)를 수득하였다. LCMS (APCI+) [M-Boc+H]⁺ 349.1; 체류 시간: 2.49분.

[0320]

실시예 B



[0321]

(S)-2-((S)-1-(tert-부록시카르보닐)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(3-클로로페닐)아세트산

[0323]

단계 1: N₂ 하의 1000 mL 플라스크에서, 2-(3-클로로페닐)아세트산 (3.50 g, 20.51 mmol)을 무수 THF (300 mL)에 첨가하고, 내용물을 0 °C로 냉각시켰다. DIEA (3.93 mL, 22.6 mmol)를 교반 용액에 첨가하고, 이어서 트리메틸아세틸 클로라이드 (2.60 g, 21.5 mmol)를 나누어 첨가하였다. 별도의 플라스크에서, (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (3.82 g, 21.5 mmol)을 무수 THF (75 mL)에 첨가하고, N₂ 하에 -78 °C로 냉각시켰다. n-BuLi (8.21 mL, 20.5 mmol)를 상기 냉 교반 용액에 첨가하고, 전체 내용물을 -78 °C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이 용액을 0 °C에서 혼합 무수물에 서서히 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, TLC (25% 에틸 아세테이트/헥산, KMnO₄ 착색)에 의해 반응 완료여부를 측정하였다. 반응물을 물 (250 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기물을 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 오일로 농축시켰다. 오일을 플래시 크로마토그래피 (10% 에틸 아세테이트/헥산 → 25% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (R)-4-벤질-3-(2-(3-클로로페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (1.99 g, 6.03 mmol, 29.4% 수율)을 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37-7.20 (m, 7H), 7.14 (d, J=

6.64Hz, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.28 (dd, J₁= 16.00Hz, J₂= 33.97Hz, 2H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.27 (dd, J₁= 3.12Hz, J₂= 13.27Hz, 1H), 2.77 (dd, J₁= 9.37Hz, J₂= 13.27Hz, 1H).

[0324]

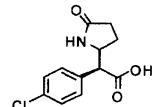
단계 2: 무수 DCM (125 mL) 중 (R)-4-벤질-3-(2-(3-클로로페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (0.975 g, 2.96 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고, TiCl₄ (3.10 mL, 3.10 mmol)를 첨가하였다. DIEA (0.566 mL, 3.25 mmol)를 15분 동안 상기 교반 냉 용액에 첨가하였다. DCM (20 mL) 중 tert-부틸 5-메톡시-2,2-디메틸파롤리딘-1-카르복실레이트 (0.881 g, 3.84 mmol)의 용액을 냉 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 -78 °C에서 15분 동안 교반한 다음, -10 °C로 가온하고 (얼음/아세톤), 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl로 켄칭하고, DCM (50 mL), 물 (50 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성층을 DCM (25 mL)으로 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 오일로 농축시켰다. TLC (10% 에틸 아세테이트/헥산)는 Rf~0.2에서 목적하는 생성물을 나타냈다. 플래시 크로마토그래피 (5% 에틸 아세테이트/헥산 - 10% 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 5-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸파롤리딘-1-카르복실레이트 (0.98 g, 1.86 mmol, 62.9% 수율)를 수득하였다. HPLC, 254 nm, 100% 순도, 체류 시간 = 3.86분.

[0326]

단계 3: 30% H₂O₂ (0.447 mL, 4.65 mmol)를 THF/물 (75 mL; 2:1) 중 LiOH-H₂O (0.156 g, 3.72 mmol)의 용액에

첨가하고, 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 용액을 0 °C로 냉각시키고, THF (15 mL) 중의 (S)-tert-부틸 5-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(3-클로로페닐)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸파롤리딘-1-카르복실레이트 (0.98 g, 1.9 mmol)로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 냉온 교반하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시키고, 1 M Na₂SO₃ (10 mL)으로 처리하고, 10분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 가온하고, 10분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 (2 × 50 mL)로 추출하였다. 수성 부분을 HSO₄ (s)를 사용하여 pH 약 1 내지 약 2로 산성화하고, DCM/MeOH (3 × 100 mL; 10:1)로 추출하고, 농축시켜 (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(3-클로로페닐)아세트산 (0.330 g, 0.897 mmol, 48.2% 수율)을 수득하였다. LC/MS, 체류 시간 = 3.59분, (APCI+) m/z = 284 [M+H, -100 amu, (boc)].

[0327] 실시예 C

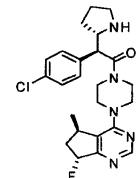


[0328]

(2S)-2-(4-클로로페닐)-2-(5-옥소파롤리딘-2-일)아세트산

[0329] (2S)-2-(4-클로로페닐)-2-(5-옥소파롤리딘-2-일)아세트산은 5-메톡시-2-파롤리디논 (캐나다 온타리오주 소재의 TRC 바이오메디칼 리서치 케미칼즈 오브 노쓰 요크(TRC Biomedical Research Chemicals of North York)와 같은 공급처에서 시판됨)을 사용하여 실시예 B에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0331] 실시예 1



[0332]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온

[0333] 단계 1: tert-부틸 4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (0.843 g, 2.521 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (40 mL)에 용해시키고, -20 °C로 냉각시켰다. 용액을 DAST (0.9992 mL, 7.562 mmol)로 처리하고, -20 °C에서 100분 동안 교반하였다. 3시간 후, 반응물을 열음을 이용하여 켄칭한 다음, 상온으로 가온하였다. 혼합물을 분리하였다. 수성상 (pH 약 1)을 메틸렌 클로라이드 (2 X)로 추출하고, 합한 유기물을 6% NaHCO₃ (2 X)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 짙은색 오일로 농축시켰다 (0.91 g). 이 물질을 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하고 (바이오티지(Biotage) 40S, 용리액으로로딩), 2:1 헥산/에틸 아세테이트 ("EtOAc")를 이용하여 용리시켰다. 목적하는 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (0.6138 g, 72%)를 깨끗하게 회수하였다. tert-부틸 4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (0.6138 g, 1.825 mmol)를 디옥산 (5 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 디옥산 중 HCl의 용액 (11.40 mL, 45.61 mmol; 4M)을 적가한 다음, 반응 혼합물을 60시간 동안 교반하면서 상온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH에 재현탁시키고, 재농축시켰다 (3 X). 잔류물을 MeOH (3.7 mL)에 용해시키고, 에테르 (100 mL)를 함유하는 급속 교반 플라스크에 적가하였다. 고체를 질소 가스 블랭킷(blanket) 하에 여과하고, 에테르로 세척하고, 질소 가스 하에 건조시켜, 고체로서 (5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-4-(파페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 디-히드로클로라이드 (539 mg, 96%)를 수득하였다. LC/MS (APCI)⁺ m/z 237.2.

[0335] 단계 2: 2-(4-클로로페닐)아세트산 (20.00 g, 117.2 mmol)과 (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (10.39 g, 58.62 mmol)을 툴루엔 (100 mL)에서 합하였다. 트리에틸아민 (32.68 mL, 234.5 mmol)을 첨가하고, 용액을 80 °C로 가열하였다. 툴루엔 (25 mL) 중 피발로일 클로라이드 (14.42 mL, 117.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후,

혼합물을 16시간 동안 환류로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 2 N HCl (2 X), 물, 5% Na₂CO₃ (2 X), 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 고체로 농축시켰다 (약 10 g). 조 고체를 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하되, 4:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리시켰다. (R)-4-벤질-3-(2-(4-클로로페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온을 고체로서 회수하였다 (15.4 g, 80%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34-7.26 (m, 7 H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.35-4.16 (m, 4H), 3.26 (dd, J₁ = 2.9, J₂ = 13.2, 1H), 2.76 (dd, J₁ = 9.3, J₂ = 13.2, 1H).

[0336]

단계 3: tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트 (12.33 g, 66.57 mmol)를 Et₂O (60 mL)에 용해시키고, -78 °C로 냉각시켰다. 혼탁액을 DIBAL-H (45.27 mL, 67.90 mmol) [톨루엔 중 1.5 M]로 적가 처리하고, 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 배스를 이용하여 상온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 MeOH (75 mL) 중 p-톨루엔솔폰산 수화물 (0.075 g)의 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 백색 혼탁액을 진공 하에 백색 고체로 농축시켰다. 이를 로셀 염(Rochelle's salt) (0.5 N)과 에틸 아세테이트의 혼합물에 재현탁시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 메틸렌 클로라이드로 2회 세척하였다. 합한 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 오일을 얻었다. 티타늄(IV) 클로라이드 용액 (10.007 mL, 10.007 mmol) [톨루엔 중 1 M]을 0 °C로 냉각시키고, 디클로로메탄 (20 mL)에 용해된 (R)-4-벤질-3-(2-(4-클로로페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (3.000 g, 9.0970 mmol)의 용액으로 처리하였다. 5분 후, 디이소프로필에틸아민 (1.7430 mL, 10.007 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 다음, -20 °C로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (20 mL)에 용해된 tert-부틸 2-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트 (2.5549 g, 13.646 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -20 °C에서 75분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (약 100 mL)로 켄칭하고, 물로 회석하여 고체를 용해시켰다. 분리 후, 수성층을 메틸렌 클로라이드 (3 X)로 세척하였다. 합한 유기물을 물 (2 X)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 회수된 오일을 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하되, 8:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리시켰다. (S)-tert-부틸 2-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 점착성 포말로서 회수하였다 (1.8 g, 40%). MS (APCI+) [M+Na] 521.1.

[0338]

단계 4: 수산화리튬 수화물 (0.04709 g, 1.122 mmol)을 THF/물 용액 (3:1, 19 mL)에 첨가하고, 용해될 때까지 교반하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 30% 과산화수소 (0.2314 mL, 2.244 mmol)로 처리하고, 10분 동안 교반하였다. THF (2 mL) 중 (S)-tert-부틸 2-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.280 g, 0.5611 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 30분 동안 교반하였다. 따라서 박층 크로마토그래피 ("TLC")는 많은 진행을 나타내지는 않았다. 반응물을 상온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물에 1.5 M Na₂SO₃ (1 mL)를 첨가하여 켄칭하고, 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Et₂O로 회석하고, 분리하였다. 수성 부분을 Et₂O (2 X)로 세척한 다음, 3 N HCl을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 수성 부분을 에틸 아세테이트 (3 X)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 (2 X), 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 서서히 응고되는 진한 오일로 농축시켰다 (0.15 g, 81%).

¹H NMR

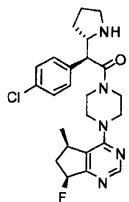
(CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

[0339]

단계 5: (5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-4-(페페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디-히드로클로라이드 (0.050 g, 0.16 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL) 중 (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산 (0.055 g, 0.16 mmol)과 합하였다. 디이소프로필에틸아민 (0.1 mL, 0.57 mmol) 및 HBTU (0.061 g, 0.16 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 농축시켜 제거하고, 잔류물을 2:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리시키는 SiO₂ 상의 걸림 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 디옥산 (1 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 4 M HCl의 용액 (2 mL)으로 처리하였다. 상온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켜 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)에탄온 히드로클로라이드 (0.060 g, 81% 수율)를 수득하였다. MS (APCI+) [M+H] 458.2.

[0341]

실시예 2



[0342]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)에탄온

[0343]

단계 1: tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.190 g, 3.558 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (55 mL)에 용해시키고, -20 °C로 냉각시켰다. 용액을 DAST (1.410 mL, 10.68 mmol)로 처리하고, -20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음을 이용하여 켄칭한 다음, 상온으로 가온하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl로 회석하고, 분리하였다. 수성상을 메틸렌 클로라이드 (2 X)로 추출하고, 합한 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 오일로 농축시켰다. 이 오일을 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하고 (바이오티지 40S, 메틸렌 클로라이드로 로딩), 그 다음 2.5% MeOH/DCM에 이어서 3.5% MeOH/DCM으로 용리시켰다. 혼합 분획을 농축시키고, 물질을 SiO₂ 상에서 재크로마토그래피하고 (바이오티지 40S, DCM으로 로딩), 2 헥산/EtOAc로 용리시켰다. 생성물을 오일로서 수집하여 tert-부틸 4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.725 g, 61%)를 수득하였다. LCMS (APCI+) m/z 337.0 [M+H]⁺; R_f 3.13분.

[0344]

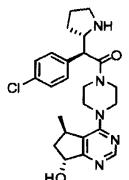
단계 2: tert-부틸 4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.725 g, 2.155 mmol)를 디옥산 (5 mL)에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. 디옥산 중 HCl의 용액 (13.47 mL, 53.88 mmol; 4 M)을 적가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 약 8시간 후에 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, MeOH에 재현탁시키고, 재농축시켰다 (3 X). 잔류물을 MeOH (약 2 내지 3 mL)에 용해시키고, 에테르 (80 mL)를 함유하는 급속 교반 플라스크에 적가하였다. 백색 고체를 질소 가스 블랭킷 하에 여과하고, 질소 가스 하에 건조시켜, 백색 고체로서 (5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디-히드로클로라이드 (555 mg, 83%)를 수득하였다. LCMS (ESI+) m/z 237.2 [M+H]⁺; R_f: 1.70분.

[0345]

단계 3: (5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 디-히드로클로라이드를 사용하여 실시예 1에 기재된 절차에 따라 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)에탄온 디-히드로클로라이드를 제조하였다 (0.66 g, 89%). MS (APCI+) [M+H] 458.2.

[0346]

실시예 3



[0347]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)에탄온

[0348]

단계 1: EtOAc (900 mL) 중의 에틸 폴레제네이트 (130 g, 662 mmol)를 건조 얼음-이소프로판올 배스를 이용하여 -78 °C로 냉각시켰다. 이 혼합물을 반응색이 자색이 될 때까지 오존 분해하였다. 이 시점에서, 오존 생성이 중단되었고, 반응물을 건조-얼음 배스로부터 제거하였다. 반응 혼합물이 황색이 될 때까지 산소를 버블링하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 잔류물을 빙초산 (400 mL)에 용해시켰다. 용액을 0 °C로 냉각시키고, Zn 분말 (65 g, 993 mmol)을 30분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 이어서, 반응물을 2시간 동안 교반하고, 이 시점에서 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 아연 분말을 제거하였다. 아세트산을 수성

NaOH 및 NaHCO₃를 사용하여 pH 7로 중성화하고, 에테르 (3 × 800 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜, 갈색 액체로서 (2R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (107 g, 95%)를 수득하였다.

[0351] 단계 2: 암모늄 아세테이트 (240.03 g, 3113.9 mmol)를 MeOH (1.2 L) 중 (R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (106.0 g, 622.78 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 20시간 동안 교반한 후, TLC 및 HPLC에 의해 반응이 완료되었는지 판단하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 생성된 잔류물을 DCM에 용해시키고, H₂O로 2회, 염수로 1회 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜 오렌지색 오일로서 (R)-에틸 2-아미노-5-메틸시클로펜트-1-엔카르복실레이트 (102 g, 97% 수율)를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 170 [M+H]⁺.

[0352] 단계 3: 포름아미드 (303.456 mL, 7640.19 mmol) 중 암모늄 포르메이트 (90.3298 g, 1432.54 mmol) 및 (R)-에틸 2-아미노-5-메틸시클로펜트-1-엔카르복실레이트 (161.61 g, 955.024 mmol)를 함유하는 용액을 150 °C의 내부 온도로 가열하고, 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 2 L 단일 추출 플라스크에 옮겼다. 이어서, 과잉 포름아미딘이 넘치는 것이 중단되었을 때, 종류 용기 내 남아있는 오일을 DCM에 용해시키고, 염수 (3 × 200 mL)로 세척하였다. 합한 수성 세척물을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 최소량의 DCM에 용해시키고, 이 용액을 분리 칼대기를 사용하여 교반된 에테르 용액 (DCM 용액에 대하여 약 5 부피의 에테르)에 첨가함으로써, 일부 침전물이 형성되었다. 이 침전물을 중간 프릿 칼대기를 통한 여과에 의해 제거하고, 이를 에테르로 헹구고 처분하였다. 여액을 농축시키고, 에테르로부터의 분쇄를 2회 더 반복한 다음, 고전공 라인 상에서 건조시키, 풀 같은 고체로서 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-올 (93.225 g, 65.00% 수율)을 수득하였다. LC/MS (APCI-) m/z 149.2.

[0353] 단계 4: 순 POCl₃ (463.9 mL, 5067 mmol)를 DCE (1.2 L) 중 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-올 (152.2 g, 1013 mmol)의 0 °C 용액에 첨가 칼대기를 이용하여 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 환류로 가열하고, 70분 동안 교반하였다. HPLC로 측정시 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 과잉 POCl₃를 하기와 같이 4 부분으로 나누어 켄칭하였다: 반응 혼합물을 분리 칼대기에 옮기고, 얼음 배스에서 냉각된 포화 NaHCO₃ 용액 및 얼음을 함유하는 비커 내로 적하시켰다. 반응 혼합물의 각 부분의 첨가를 완료하였을 때, 켄칭된 혼합물을 30분 동안 교반하여 POCl₃의 완전한 분해를 확인한 후 분리 칼대기에 옮겼다. 혼합물을 분리 칼대기에 옮기고, DCM으로 2회 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 하기와 같이 실리카 젤 상에서 정제하였다: 실리카 젤 (1 kg)을 3 L 프릿화 칼대기 상에서 9:1 헥산:에틸 아세테이트 중에 슬러리화하고, 실리카를 진공 하에 침강시키고, 모래로 상부를 덮었다. 조 물질을 DCM/헥산 혼합물을 이용하여 로딩하고, 화합물을 1 L 사이드암 (sidearm) 플라스크를 사용하여 진공 하에 용리시켰다. 먼저 고 Rf 부산물이 용리되었고, 그 다음 오일로서 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (104.4 g, 61.09% 수율)이 용리되었다. 트리에틸아민 (93.0 mL, 534 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (34.8 g, 187 mmol)를 n-BuOH (250 mL) 중 (R)-4-클로로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (30.0 g, 178 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 환류로 가열하고, 밤새 (17시간) 교반한 후, 회전식 증발기 상에서 농축시켰다. 생성된 오일을 DCM에 용해시키고, H₂O로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을, 먼저 2:1 헥산:에틸 아세테이트로 생성물이 깨끗하게 용리될 때까지 용리시킨 다음, 구배 1:1 → 1:5 DCM:에틸 아세테이트로 용리시키는 실리카 젤 상에서의 정제를 수행하여, 분말로서 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (42.0 g, 74.1% 수율)를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 319.1 [M+H]⁺.

[0354] 단계 5: 최대 77% 고체 m-CPBA (23.9 g, 107 mmol)를 CHCl₃ (310 mL) 중 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (20.0 g, 62.8 mmol)의 0 °C 용액에 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 90분 동안 교반하였다. 7.5시간 후에 HPLC는 유사하게 보였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 다음, NaHCO₃ (13.2 g, 157 mmol) 및 또 다른 0.5 당량의 m-CPBA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 (14시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, H₂O (50

mL) 중 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (29.8 g, 188 mmol)의 용액을 첨가 깔대기에 의해 적가하였다. 이어서, H_2O (70 mL) 중 Na_2CO_3 (24.6 g, 232 mmol)의 용액을 첨가 깔대기에 의해 적가하였다 (혼합물은 균질화되었다). 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 혼합물을 CHCl_3 (3×150 mL)으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 N-옥시드를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]⁺.

[0355] 단계 6: Ac_2O (77.0 mL, 816 mmol)를 단계 5로부터의 N-옥시드 (21.0 g, 62.8 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C 모래 배스에서 질소 하에 가열하고, 100분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 과잉 아세트산 무수물을 회전식 증발에 의해 제거하였다. 생성된 오일을 DCM에 용해시킨 다음, 이를 열음 포화 Na_2CO_3 내로 조심스럽게 부었다. 혼합물을 DCM으로 추출하고, 합한 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜, 포말로서 (5R)-tert-부틸 4-(7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (23.6 g, 100%)를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 377.1 [M+H]⁺.

[0356] 단계 7: $\text{LiOH}\text{-H}_2\text{O}$ (6.577 g, 156.7 mmol)를 2:1 THF: H_2O (320 mL) 중 (5R)-tert-부틸 4-(7-아세톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (23.6 g, 62.69 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하였다. LC/MS는 3시간 및 4.5시간에서 동일하게 보였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시킨 다음, 포화 NH_4Cl 을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 대부분의 THF를 회전식 증발에 의해 제거하였다. 혼합물을 EtOAc (3×250 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 바이오티지 65M 상에서 플래싱하였다: 4:1 DCM:에틸 아세테이트, 이어서 구배 1:1 → 1:4 DCM:에틸 아세테이트. 생성물이 용리되었을 때, 에틸 아세테이트를 컬럼을 통해 풀러싱하였다. 이어서, 30:1 DCM:MeOH로 나머지 생성물 (8.83 g)을 용리시켰다. 혼합 분획을 동일한 조건을 사용하여 바이오티지 40M으로 재플래싱함으로써 또다른 생성물 2.99 g을 수득하고, 이로써 포말로서 (5R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트의 합해진 생성물 (11.82 g, 56.38% 수율)을 얻었다. LC/MS (APCI+) m/z 335.1 [M+H]⁺.

[0357] 단계 8: DCM (50 mL) 중 DMSO (5.45 mL, 76.8 mmol)의 용액을 DCM (150 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (3.35 mL, 38.4 mmol)의 -78 °C 용액에 첨가 깔대기를 이용하여 적가하였다. 반응 혼합물을 35분 동안 교반한 다음, DCM (80 mL) 중 (5R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (9.17 g, 27.4 mmol)의 용액을 첨가 깔대기를 이용하여 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 추가 1시간 동안 교반한 후, 순 트리에틸아민 (18.0 mL, 129 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 30분 동안 교반하였다. H_2O 를 첨가하였다. 혼합물을 DCM (3×200 mL)으로 추출하고, 합한 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 젤 (바이오티지 65M) 상에서 정제하였다: 컬럼을 약 800 mL의 4:1 DCM:EtOAc로, 이어서 구배 1:1 DCM:에틸 아세테이트로 생성물이 용리될 때까지 풀러싱한 다음, 1:4 DCM:EtOAc로 생성물을 용리시켜, 포말로서 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (7.5 g, 82.3% 수율)를 수득하였다. 포말을 DCM/헥산으로부터 농축시켜 (3 X) 포말을 수득하였다. HPLC >95% 면적. LC/MS (APCI+) m/z 333 [M+H]⁺.

[0358] 단계 9: 트리에틸아민 (4.33 mL, 31.1 mmol; 사용 전에 30분간 질소로 탈기됨) 및 포름산 (1.36 mL, 36.1 mmol; 사용 전에 30분간 질소로 탈기됨)을 DCM (210 mL; 사용 전에 30분간 질소로 탈기됨) 중 (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (9.75 g, 29.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 다음, Ru 촉매 (0.0933 g, 0.147 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 양압의 질소 하에 밤새 (18시간) 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 고진공 상에서 건조시켰다. 불순물을 로딩된 바이오티지 65M 상에서 플래싱하였다: 500 mL의 1:1 DCM:에틸 아세테이트로 풀러싱하고, 이어서 생성물이 용리될 때까지 (제2 지점) 1:4 DCM:에틸 아세테이트로, 이어서 순 에틸 아세테이트 구배로 풀러싱한 다음, 25:1 DCM:MeOH로 나머지 생성물을 용리시켰다. 분획을 합하고, 회전식 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/헥산으로부터 다시 농축시켜 포말로서 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (주요)와 tert-부틸 4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (소수)의 혼합물 (9.35 g, 95.3% 수율)을 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl_3)은 카르비놀 메틴의 통합에 의해 88% 부분입체이성질체-선택성을 나타냈다.

[0359]

단계 10: 4-나트로벤조일 클로라이드 (4.27 g, 23.0 mmol)를 DCM (110 mL) 중 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (7.0 g, 20.9 mmol) 및 트리에틸아민 (4.38 mL, 31.4 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 포화 NaHCO_3 를 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반한 다음, DCM으로 추출하였다. 합한 추출물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 바이오티지 65M 상에서 플래싱하였다 (3:1 헥산:에틸 아세테이트로 조 물질을 로딩한 다음, 2:1 헥산:에틸 아세테이트로 tert-부틸 4-((5R,7R)-5-메틸-7-(4-나트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 및 몇몇 혼합된 분획을 용리시켰다). 이어서, tert-부틸 4-((5R,7S)-5-메틸-7-(4-나트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트를 1:2 헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 용리시켰다. 생성물을 갖는 분획을 회전식 증발에 의해 농축시켜 포말로서 tert-부틸 4-((5R,7R)-5-메틸-7-(4-나트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (8.55 g, 84.5% 수율)를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl_3)는 단일 부분입체이성질체를 나타냈다. 다른 부분입체이성질체를 갖는 분획을 회전식 증발에 의해 농축시켜 포말로서 tert-부틸 4-((5R,7S)-5-메틸-7-(4-나트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (0.356 g, 3.52% 수율)를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 484 [M+H]⁺.

[0360]

단계 11: $\text{LiOH}\text{-H}_2\text{O}$ (0.499 g, 11.9 mmol)를 2:1 THF: H_2O (40 mL) 중 tert-부틸 4-((5R,7R)-5-메틸-7-(4-나트로벤조일옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (2.30 g, 4.76 mmol)의 0 °C 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. THF를 회전식 증발에 의해 제거하고, 포화 NaHCO_3 를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 포화 NaHCO_3 (1 X)으로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜 포말로서 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (1.59 g, 100.0% 수율)를 수득하였다. 후처리 후 HPLC는 단지 생성물이 >98 면적% 순도임을 나타냈다. LC/MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. tert-부틸 4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트를 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0361]

단계 12: 4 M HCl /디옥산 (11.2 mL, 44.9 mmol)을 디옥산 (15 mL) 중 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (0.600 g, 1.79 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 (20시간) 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 고진공 라인 상에서 건조시켰다. 조 물질을 에테르에 혼탁시키고, 초음파처리하고, 5분 동안 교반하였다. 고체를 질소 압으로 중간 브릿 깔대기를 통한 여과에 의해 단리하고, 에테르로 행구고, 질소압 하에 건조시키고, 고진공 라인 상에서 추가 건조시켜, 분말로서 (5R,7R)-5-메틸-4-(파페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-7-올 디-히드로클로라이드 (0.440 g, 79.8% 수율)를 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 235. (5R,7S)-5-메틸-4-(파페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-7-올 디-히드로클로라이드를 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

[0362]

단계 13: (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)파롤리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산 (0.1765 g, 0.5194 mmol)을 (5R,7R)-5-메틸-4-(파페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-7-올 디-히드로클로라이드 (0.1596 g, 0.5194 mmol)와 합한 다음, 메틸렌 클로라이드 (4.5 mL) 중에 슬러리화하였다. 혼탁액을 디이소프로필에틸아민 (0.2714 mL, 1.558 mmol), 이어서 HBTU (0.1970 g, 0.5194 mmol)로 처리하고, 혼합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% Na_2CO_3 로 켄칭한 다음, 분리하였다. 수성 부분을 디클로로메탄으로 2회 세척하였다. 합한 유기 부분을 Na_2SO_4 를 이용하여 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 상에서 크로마토그래피하되, 4% MeOH /디클로로메탄으로 용리시켜, (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)파롤리딘-1-카르복실레이트 (0.256 g, 89%)를 수득하였다. MS (ESI+) [M+H] 556.1 / 558.1.

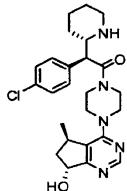
[0363]

단계 14: (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)파롤리딘-1-카르복실레이트 (0.74 g, 1.331 mmol)를 디옥산 (3 mL)에 용해시키고, 디옥산 중 4 M 염화수소 (8.317 mL, 33.27 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 상온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 재용해시키고, MeOH 로부터 3회 재농축시켰다. 이어서, 잔

류물을 MeOH (3 mL)에 재용해시키고, 교반된 Et₂O (100 mL)에 적가하였다. 30분 동안 교반한 후, 고체를 수집하고, Et₂O로 세척한 다음, 질소 블랭킷 하에 공기-건조시켰다. (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)에탄온을 백색 고체로서 회수하였다 (0.47 g, 79%). MS (ESI+) [M+H] 456.1 / 458.1.

[0364]

실시예 4



[0365]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피페리딘-2-일)에탄온

[0367]

단계 1: tert-부틸 2-옥소피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 1에 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다.

¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz) δ 7.35-7.25 (m, 7H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.35-4.17 (m, 3H), 3.26 (dd, 1H),

[0368]

3.17-3.05 (m, 3H), 2.76 (dd, 1H), 1.89-1.61 (m, 6H), 1.49 (s, 9H).

[0369]

단계 2: (S)-tert-부틸 2-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 1에 기재된 절차에 따라 (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산을 제조하였다. MS (APCI-) [M-H] 352.1 / 354.1.

[0370]

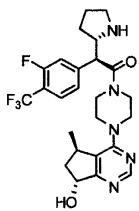
단계 3: (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산을 사용하여 실시예 3에 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다. MS (APCI+) [M+H] 570.1.

[0371]

단계 4: (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 3에 기재된 절차에 따라 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피페리딘-2-일)에탄온을 제조하였다. MS (APCI+) [M+H] 470.2; 2.28분.

[0372]

실시예 5



[0373]

(S)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)에탄온

[0375]

단계 1: (R)-4-벤질-3-(2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온: 에테르 (100 mL)에 용해된 2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (5.0 g, 22.5 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시킨 다음, 트리에틸아민 (3.3 mL, 23.7 mmol) 및 피발로일 클로라이드 (2.9 mL, 23.5 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 다음, -78 °C로 냉각시켰다. 한편, THF (100 mL)에 용해된 (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (3.99 g, 22.5 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고, 부틸 리튬 (12 mL, 25.2 mmol)으로 서서히 처리

하였다. 생성된 용액을 -78°C 에서 15분 동안 교반한 다음, 캐뉼라를 통해 혼합 무수물 용액 내로 첨가하였다. 혼합물을 -78°C 에서 15분 동안 교반한 다음, 30분 동안 0°C 로 가온하였다. 포화 NH_4Cl (50 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (3×150 mL)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (4:1)로 용리시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (4.9 g, 57.1% 수율).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,

400 MHz) δ 7.59 (t, $J = 8.2$, 1H), 7.34-7.12 (m, 7H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 16$, 1H), 4.29 (d, $J = 16$, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H).

[0376]

단계 2: (S)-tert-부틸 2-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소에틸)페롤리딘-1-카르복실레이트: (R)-4-벤질-3-(2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (1.6 g, 4.20 mmol)의 용액을 디클로로메탄 (40 mL)에 용해시키고, -78°C 로 냉각시키고, 티타늄 (IV) 클로라이드 (4.4 mL, 4.40 mmol)로 서서히 처리하였다. 이어서, 디이소프로필에틸아민 (0.76 mL, 4.36 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 -78°C 에서 15분 동안 교반하고, tert-부틸 2-메톡시페롤리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 4.97 mmol)를 첨가하였다. 15분 후, 반응물을 1시간 동안 상온으로 가온하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하고, 디클로로메탄 (3×100 mL)으로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산/에틸 아세테이트 (4:1)로 용리시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (1.44 g, 62.3% 수율).

7.55 (t, $J = 8.2$, 1H), 7.38-7.18 (m, 7H), 5.61-5.51 (m, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0378]

단계 3: (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)페롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산: 수산화리튬 수화물 (0.22 g, 5.24 mmol)을 THF (20 mL) 및 물 (10 mL)에 용해시킨 다음, 과산화수소 (35 중량%) (1.00 g, 10.3 mmol)로 처리하였다. 상온에서 30분 동안 교반한 후, 용액을 0°C 로 냉각시켰다. (S)-tert-부틸 2-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소에틸)페롤리딘-1-카르복실레이트 (1.44 g, 2.62 mmol)를 THF (10 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반한 다음, 밤새 상온으로 가온하였다. 반응물을 10% K_2SO_3 (4 mL) 및 포화 NaHCO_3 (4 mL)로 켄칭하고, 상온에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 수성상을 에테르 (3×50 mL)로 세척하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 회석하고, 0°C 로 냉각시키고, 1 N HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 1 N HCl (2×20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켰다 (0.036 g, 3.52% 수율). MS (APCI-) [M-H] 389.8.

[0380]

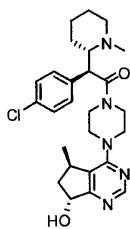
단계 4: (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-옥소에틸)페롤리딘-1-카르복실레이트: (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)페롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (0.036 g, 0.092 mmol) 및 (5R,7R)-5-메틸-4-(페페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-7-올 디-히드로클로라이드 (0.028 g, 0.092 mmol)를 디클로로메탄 (5 mL) 중에 슬러리화한 다음, 디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 0.34 mmol)으로 처리하였다. 이어서, HBTU (0.036 g, 0.095 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트로 용리시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다 (0.040 g, 72% 수율). MS (APCI+) [M+H] 608.2.

[0381]

단계 5: (S)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온: (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-옥소에틸)페롤리딘-1-카르복실레이트 (0.040 g, 0.066 mmol)를 디클로로메탄 (4 mL) 및 MeOH (1 mL)에 용해시키고, 디옥산 중의 HCl (2 mL, 8.0 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켜 목적하는 생성물 (0.033 g, 99% 수율)을 수득하였다. MS (APCI+) [M+H]

508.1; 2.13분.

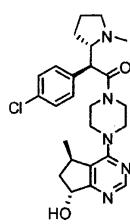
실시예 6



(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페리미딘-1-일)-2-((S)-1-메틸페리미딘-2-일)에탄오

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파페리딘-2-일)에탄온을 사용하여 실시예 7에 기재된 절차에 따라 제조하였다 (0.0056 g, 50%). MS (ESI+) [M+H]⁺ 484 ?.

실시예 7



(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸페롤리딘-2-일)에탄오

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온 디-히드로클로라이드 (0.213 g, 0.4027 mmol)를 37% 수성 포름알데히드 (0.1109 mL, 4.027 mmol), 포름산 (0.1519 mL, 4.027 mmol) 및 물 (400 μ L)로 처리하였다. 혼합물을 6시간 동안 환류로 가열하였다. 냉각 후, 반응물을 포화 NaHCO_3 로 중성화한 다음, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 수성물을 메틸렌 클로라이드 (2 \times)로 추출하였다. 합한 유기 부분을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 상에서 크로마토그래피하되, 2% $\text{MeOH}/1\% \text{NH}_4\text{OH}/\text{디클로로메탄}$ 에서 5% $\text{MeOH}/1\% \text{NH}_4\text{OH}/\text{디클로로메탄}$ 으로의 단계적 구배로 용리시켰다. 유리 염기를 수집하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 로부터 농축시킨 다음, MeOH 에 재용해시켰다. 용액을 디옥산 중의 HCl (4 M, 1 mL, 4 mmol)로 처리하였다. 용액을 진공 하에 농축시키고, MeOH 에 재현탁시키고, 3회 재농축시켰다. 용액을 MeOH (0.25 mL + 0.125 mL 세척)에 재용해시키고, Et_2O (15 mL)를 함유하는 교반된 플라스크에 적가하였다. 혼탁액을 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼탁액을 여과하고, Et_2O 로 세척하고, 질소 블랭킷 하에 건조시켰다. (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸페롤리딘-2-일)에탄온 디히드로클로라이드를 고체로서 회수하였다 (0.117 g, 62%).

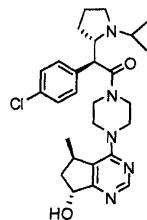
MS

(ESI+) [M+H] 470.1 / 472.1. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.47-7.41 (dd, 4H), 5.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.93-3.62 (m, 6H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.21-1.16 (d, 3H).

[0390]

[0391]

실시예 8



[0392]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페리미딘-1-일)-2-((S)-1-이소프로필페리미딘-2-일)에탄온

[0394]

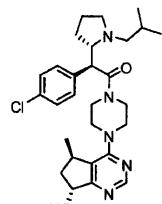
(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온 디-히드로클로라이드 (0.074 g, 0.1399 mmol)를 1,2-디클로로에탄 (0.50 mL)에 용해시키고, 디이소프로필에틸아민 (0.04874 mL, 0.2798 mmol), 프로판-2-온 (0.03082 mL, 0.4197 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.1483 g, 0.6996 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 40 °C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 3 N HCl로 켄칭하고, 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO_3 를 서서히 첨가하여 pH 약 8 내지 약 8.5로 중성화하였다. 반응물을 메틸렌 클로라이드로 회석하고, 분리하였다. 수성층을 메틸렌 클로라이드 (2 X)로 세척하고, 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 SiO_2 상에서 크로마토그래피하되, 5% $\text{MeOH}/1\% \text{NH}_4\text{OH}$ /메틸렌 클로라이드로 용리시켰다. 회수된 유리 염기 (51.2 mg)를 디옥산 (1 mL)에 용해시키고, 디옥산 중의 4 N HCl (1.5 mL)로 처리하였다. 5분 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 혼합물을 재용해시키고, MeOH 로부터 3회 진공 하에 재농축시켰다. 혼합물을 MeOH (0.5 mL + 0.25 mL 세척)에 재용해시키고, 교반된 Et_2O (30 mL)에 적가하였다. 생성된 고체를 30분 동안 교반하였다. 이어서, 고체를 여과하고, Et_2O 로 세척하고, 질소 블랭킷 하에 건조시켰다. (S)-2-(4-클로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)-2-((S)-1-이소프로필페롤리딘-2-일)에탄온 디히드로클로라이드를 고체로서 회수하였다 (0.026 g, 59%).

MS (ESI+) [M+H] 498.2

/500.1. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 7.44 (dd, 4H), 5.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 10.3, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.29-4.06 (m, 3H), 3.87-3.75 (m, 3H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.60-3.35 (m, 5H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.18 (d, 3H).

[0395]

실시예 9



[0397]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페리라진-1-일)-2-((S)-1-이소부틸페롤리딘-2-일)에탄올

[0399]

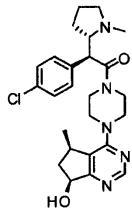
이 소부티르알데히드를 사용하여 식시예 8에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

MS (ESI+) [M+H] 512.2. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 7.44 (dd, 4H), 5.28 (t, 1H), 4.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.93-3.59 (m, 5H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 1H), 3.09-3.03 (dd, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.22-1.94 (m, 5H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.17 (d, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.00 (d, 3H).

[04001]

[0401]

실시예 10



[0402]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸페롤리딘-2-일)에탄온

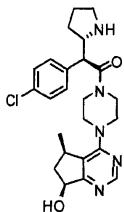
[0404]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온을 사용하여 실시예 7에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

MS (ESI+) [M+H] 470.1 / 472.1. ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 7.43 (dd, 4H), 5.13 (dd, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.30-4.13 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 3H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.65-1.58 (dt, 1H), 1.24 (d, 3H).

[0405]

실시예 11



[0407]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페리라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온

[0409]

단계 1: (5R,7S)-5-메틸-4-(페페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-7-올 디-히드로클로라이드를 사용하여 실시에 3에 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-옥소에틸)페롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다 (0.22 g, 87%). MS (ESI+) [M+H] 556.0 / 558.0.

[0410]

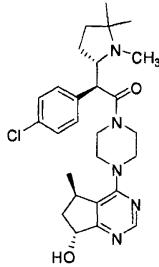
단계 2: (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)페롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 3에 기재된 절차에 따라 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온을 제조하였다 (0.175 g, 84%).

MS (ESI+) [M+H] 456.1 / 458.1. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 7.43 (dd, 4H), 5.12 (dd, 1H), 4.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 3H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 2H), 2.84-2.75 (dt, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.98-1.74 (m, 3H), 1.65-1.58 (dt, 1H), 1.40-1.34 (m, 3H), 1.23 (d, 3H).

[0411]

[0412]

실시예 12



[0413]

[0414]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페리아제-1-일)-2-((S)-1,5,5-트리메틸페롤리딘-2-일)에탄온

[0415]

단계 1: 5,5-디메틸페롤리딘-2-온 (0.1078 g, 0.95265 mmol) (문헌 [Ganem, B. and Osby, J.O; Tet Lett 26:6413 (1985)] 참조)을 THF (3 mL)에 용해시키고, -20 °C로 냉각시켰다. 용액을 리튬 헥사메틸디실리아이드 ("LHMDS"; 1.0479 mL, 1.0479 mmol)로 처리하고, -20 °C에서 30분 동안 교반하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.24950 g, 1.1432 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 상온으로 가온하였다. 반응물을 상온에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 분리하였다. 유기층을 포화 NH₄Cl, 포화 NaHCO₃, 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 오일로 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하되, 4:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리시켰다. tert-부틸 2,2-디메틸-5-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트 (4:1 헥산/에틸 아세테이트에서 Rf 0.11)를 고체로서 회수하였다 (0.087 g, 43%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.48 (t, J = 7.8, 2H), 1.85 (t, 2H), 1.54 (s,

[0416] 9H), 1.47 (s, 6H).

[0417]

단계 2: tert-부틸 2,2-디메틸-5-옥소페롤리딘-1-카르복실레이트 (1.170 g, 5.4859 mmol)를 Et₂O (15 mL)에 용해시키고, -78 °C로 냉각시켰다. 용액을 DIBAL-H (3.7304 mL, 5.5956 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반한 다음, 밤새 상온으로 가온하였다. 반응물을 MeOH (12 mL) 중 p-톨루엔су阜산 수화물 (0.012 g)의 용액의 분취액 (7 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 상온에서 60시간 동안 교반하였다. 혼탁액을 진공 하에 농축시키고, 로셀 염 (0.5 N)과 에틸 아세테이트의 혼합물에 재현탁시켰다. 분리 후, 수성 부분을 에틸 아세테이트 (2 X)로 세척하였다. 이어서, 합한 유기물을 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 연한 오일로 농축시켰다 (92%). 톨루엔 중 티타늄(IV) 클로라이드의 용액 (3.7128 mL, 3.7128 mmol)을 0 °C로 냉각시키고, 디클로로메탄 (7 mL)에 용해된 (R)-4-벤질-3-(2-(4-클로로페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (1.1131 g, 3.3753 mmol)의 용액으로 처리하였다. 5분 후, 디이소프로필에틸아민 (0.64671 mL, 3.7128 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 다음, -20 °C로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (7 mL) 중 tert-부틸 5-메톡시-2,2-디메틸페롤리딘-1-카르복실레이트 (1.090 g, 5.0630 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 -20 °C에서 75분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl (약 4 mL)로 켄칭하고, 물로 희석하여 고체를 용해시켰다. 분리 후, 수성 부분을 메틸렌 클로라이드 (3 X)로 세척하였다. 합한 유기물을 물 (2 X)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하되, 9:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리시켜 (S)-tert-부틸 5-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸페롤리딘-1-카르복실레이트 (1.09 g, 61%)를 수득하였다. MS (ESI+) [M+H] 526.7 / 528.8

[0418]

단계 3: (S)-tert-부틸 5-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸페롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 1에 기재된 절차에 따라 (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산을 제조하였다 (0.55 g, 72%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.21 (m,

4.60-4.51 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 9H),

[0419] 1.22 (s, 6H).

[0420]

단계 4: (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산을 사용하여

실시예 3에 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸파롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다 (0.315 g, 79%). MS (ESI+) [M+H] 584.0 / 586.1.

[0421] 단계 5: (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸파롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 3에 기재된 절차에 따라 (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온을 제조하였다 (0.278 g, 93%). MS (ESI+) [M+H] 484.2 / 486.2.

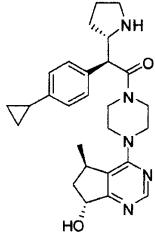
[0422] 단계 6: (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온을 사용하여 실시예 7에 기재된 절차에 따라 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1,5,5-트리메틸파롤리딘-2-일)에탄온을 제조하였다 (0.016 g, 62%).

MS (ESI+) [M+H] 498.2 /

500.1. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 5.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 4.40-4.31 (q, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.96-3.63 (m, 5H), 3.56-3.49 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.23-1.96 (m, 4H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.19 (d, 3H).

[0423]

[0424] 실시예 13



[0425]

[0426] (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온

단계 1: THF 중의 시클로프로필마그네슘 브로마이드 (64.0 mL, 32.00 mmol)를 THF 중의 염화아연(II) (64.00 mL, 32.00 mmol)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 상온에서 20분 동안 교반하였다. 2-(4-브로모페닐)아세토니트릴 (5.228 g, 26.67 mmol) 및 비스[트리-*t*-부틸 포스핀]팔라듐 (0.6814 g, 1.333 mmol)을 THF (2 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 켄칭하고, 메틸렌 클로라이드로 희석하고, 분리하였다. 수성층을 메틸렌 클로라이드 (2 X)로 세척한 다음, 합한 유기층을 물 (3 X)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO_2 상에서 크로마토그래피하되, 25:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리시켜 2-(4-시클로프로필페닐)아세토니트릴 (2.76 g, 66%)을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.20 (d, J = 8.2, 2H),

7.07 (d, J = 8.2, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H).

[0428]

단계 2: 메탄올 (65 mL)을 0 °C로 냉각시키고, HCl (g)로 포화시켰다. 이 용액을 메탄올 (6 mL) 중 2-(4-시클로프로필페닐)아세토니트릴 (2.76 g, 17.56 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 CaSO_4 를 함유하는 건조 투브 하에 밤새 환류로 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물에 재현탁시킨 다음, 분리하였다. 유기층을 포화 NaHCO_3 , 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, 오일로서 메틸 2-(4-시클로프로필페닐)아세테이트 (3.10 g, 93%)를 수득하였다.

[0430] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.16 (d, J = 8.3, 2H), 7.02 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

[0431] 단계 3: 메틸 2-(4-시클로프로필페닐)아세테이트 (3.10 g, 16.30 mmol)를 THF/MeOH/물의 혼합물 (2:2:1, 80 mL)에 용해시키고, 용액을 수산화리튬 수화물 (0.8548 g, 20.37 mmol)로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 3 N HCl을 사용하여 pH 4로 중성화하고, 진공 하에 농축시켰다. 고체를 에틸 아세테이트 및 물에 재용해시켰다. 3 N HCl을 사용하여 pH를 약 3 내지 약 4로 재조정하였다. 이어서, 층을 분리하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2 X)로 세척하였다. 이어서, 합한 유기층을 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-시클로프로필페닐)아세트산 (2.82 g, 98%)을 수득하였다.

[0432] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.16 (d, J = 8.2, 2H), 7.03 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

[0433] 단계 4: 2-(4-시클로프로필페닐)아세트산 (2.82 g, 16.003 mmol)을 툴루엔 (14 mL) 중의 (R)-4-벤질옥사졸리딘-2-온 (3.4030 g, 19.204 mmol)과 합하였다. 혼탁액을 트리에틸아민 (6.6917 mL, 48.010 mmol)으로 처리한 다음, 80 °C로 가열하였다. 용액을 툴루엔 (3.5 mL) 중 피발로일 클로라이드 (1.9893 mL, 16.003 mmol)의 용액으로 적가 처리하였다. 반응물을 80 °C에서 밤새 가열하였다. 반응물을 냉각시키고, 2 N HCl로 세척한 다음, 분리하였다. 수성층을 툴루엔으로 세척한 다음, 합한 유기물을 2 N HCl, 물, 포화 NaHCO₃ (2 X), 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하되, 9:1 헥산/에틸 아세테이트로 용리시켜, (R)-4-벤질-3-(2-(4-시클로프로필페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (3.43 g, 64%)을 수득하였다.

[0434] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33-7.20 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.2, 2H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.32-4.14 (m, 4H), 3.26 (dd, J₁ = 3.2, J₂ = 13.3, 1H), 2.75 (dd, J₁ = 9.5, J₂ = 13.3, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H).

[0435] 단계 5: (R)-4-벤질-3-(2-(4-시클로프로필페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온을 사용하여 실시예 1에 기재된 절차에 따라 (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)파롤리딘-2-일)-2-(4-시클로프로필페닐)아세트산을 제조하였다 (0.287 g, 26%). MS (ESI+) [M+H] 345.7.

[0436] 단계 6: (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)파롤리딘-2-일)-2-(4-시클로프로필페닐)아세트산을 사용하여 실시예 3에 기재된 절차에 따라 (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-시클로프로필페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)파롤리딘-1-카르복실레이트를 제조하였다 (0.199 g, 94%). MS (ESI+) [M+H] 562.1.

[0437] 단계 7: (S)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-시클로프로필페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)파롤리딘-1-카르복실레이트를 사용하여 실시예 3에 기재된 절차에 따라 (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온을 제조하였다 (0.145 g, 77%).

MS (ESI+) [M+H] 462.2.

[0438] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.56 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 5.29 (dd, 1H), 5.32-5.26 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.88-3.61 (m, 6H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H).

[0439] 또한, 하기 표 1에 나타낸 실시예 14 내지 32를 상기 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

표 1

| 실시 예 # | 구조 | 명칭 | LCMS NMR |
|-----------|----|---|--|
| 14 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-에틸씨클롭ент일)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[4,5]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | m/z 484.2 / 486.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 4H), 5.10 (t, 1H), 3.86-3.34 (m, 13 H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 3H), 1.87-1.53 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.08 (t, 3H) |
| 15 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-(시클로프로필메틸)-파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[4,5]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | m/z 510.2 / 512.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 5H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 3H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 4H), 0.83-0.68 (m, 2H), 0.49-0.39 (m, 2H) |
| 16 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[4,5]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-(테트라하이드로-2H-파란-4-일)파롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 540.1 / 542.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 5.29 (t, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 1H), 4.16-3.96 (m, 4H), 3.89-3.73 (m, 4H), 3.72-3.37 (m, 7H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.22-1.14 (m, 3H) |
| 17 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[4,5]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-(2-하드록시에틸)파롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 500.1 / 502.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 74.49-7.40 (dd, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.89-3.63 (m, 8H), 3.61-3.44 (m, 4H), 3.26-3.19 (dt, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.22-1.97 (m, 4H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.18 (d, 3H) |

[0440]

| | | | |
|----|--|---|--|
| 18 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | m/z 484.2 / 486.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 4H), 5.32 (t, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.32 (q, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.96-3.62 (m, 6H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.04-1.79 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.18 (d, 3H) |
| 19 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-(2-하드록시에틸)파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | m/z 528.2 / 530.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 4H), 5.09 (t, 1H), 3.88-3.29 (m, 12H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.43-2.37 (dd, 1H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 5H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 9H) |
| 20 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-(3-하드록시프로필)파롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 514.1 / 516.1; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.50 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 5.09 (t, 1H), 3.90-3.42 (m, 13H), 3.39-3.19 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.87-1.46 (m, 5H), 1.39-1.23 (m, 2H), 1.16 (d, 3H) |
| 21 | | (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 476.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.16-4.08 (q, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.88-3.61 (m, 6H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.21-1.76 (m, 6H), 1.16 (d, 3H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H) |

| | | | |
|----|--|---|---|
| 22 | | (S)-2-(4-((5R,7R)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-4-yl)phenyl)-1-((4-((5R,7R)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-4-yl)phenyl)methyl)-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazine-2-ol | m/z 504.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.27 (t, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.77-3.35 (m, 6H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.21-1.71 (m, 6H), 1.36 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H) |
| 23 | | (S)-2-(4-chlorophenyl)-1-((4-((5R,7R)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-4-yl)phenyl)methyl)-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazine-2-ol | m/z 512.1 / 514.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 4H), 5.30 (t, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 3H), 3.77-3.51 (m, 5H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.24-1.93 (m, 4H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.33-1.17 (m, 6H) |
| 24 | | (S)-2-(4-chlorophenyl)-1-((4-((5R,7S)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-4-yl)phenyl)methyl)-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrazine-2-ol | m/z 484.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.59 (s, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 5.13 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.33-4.15 (m, 2H), 3.93-3.65 (m, 5H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.26-3.19 (q, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 4H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 6H), 1.23 (d, 3H) |
| 25 | | (S)-2-(4-chlorophenyl)-1-((4-((5R,7R)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[d]pyrimidin-4-yl)phenyl)methyl)-5,5-dimethyl-6,7-dihydro-5H-pyrazine-2-ol | m/z 542.1 / 544.1; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 5.29 (t, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.05-3.63 (m, 6H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.41-2.25 (m, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.19 (d, 3H) |

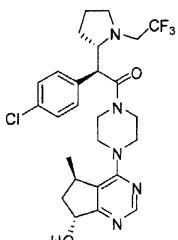
[0442]

[0443]

| | | | |
|----|--|--|---|
| 30 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-1,5,5-트리메틸파리리딘-2-일)에탄온 | m/z 498.2 / 500.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 4H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.96-4.69 (m, 7H), 3.58-3.45 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.17-1.95 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.25 (d, 3H) |
| 31 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-1-에틸-5,5-디메틸파리리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온 | m/z 512.2 / 514.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.94-3.61 (m, 6H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.16-1.77 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 6H) |
| 32 | | (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-2-((S)-1-에틸파리리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온 | m/z 490.2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 5.29 (t, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.34-4.17 (m, 2H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.79-3.45 (m, 9H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 3H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 5H), 1.16 (d, 3H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.72-0.63 (m, 2H) |

[0444]

[0445]



[0446]

[0447]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)-2-((S)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)페롤리딘-2-일)에탄오

[0448]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페리진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온 (28 mg, 0.53 mmol; 실시예 3 참고)을 아세톤 (0.4 mL) 중에서 슬리리화하고, 디이소프로필에틸아민 (0.032 mL, 0.18 mmol), 4-디메틸아미노파리딘 ("DMAP"; 0.0006 g, 0.005 mmol) 및 3,3,3-트리플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트 (0.016 g, 0.066 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 9시간 동안 가열 환류하였다. 추가로 3,3,3-트리플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트 (0.016 g, 0.066 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 가열 환류하였다. N_2 (g)를 이용하여 반응물을 농축시키고, SiO_2 상에서 2% MeOH/메틸렌 클로라이드로 용리시켜 크로마토그래피하였다. 크로마토그래피 후에 생성물을 염 티아세테이트 중에 용해시키고, 포화 NH_4Cl 로 3회, 포화 $NaHCO_3$ 로 1회, 포화 $NaCl$ 로 1회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 디옥산으로부터 농축시키고, 디옥산 (2 mL) 중의 4 M HCl로 처리하고, 진공 하에 농축시켰다. 염을 MeOH 중에 재용해시키고, 3회 재농축시켰다. 염을 최소량의 MeOH 중에 용해시키고, Et_2O 에 적가하였다. 염을 여과하고, Et_2O 로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켰다 (12.8 mg, 39%).

MS (ESI+) [M+H]⁺

538.2 / 540.1. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.58 (s, 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 5.31 (t, 1H), 4.48-3.96 (m, 3H), 3.91-3.44 (m, 7H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.19 (d, 3H).

[0449]

[0450]

실시예 34



[0451]

[0452]

(S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((R)-피롤리딘-2-일)에탄온

[0453]

단계 1: 물 (60 mL) 중의 KOH (8.3 g, 147.9 mmol)를 에탄올 (100 mL) 중의 (2R)-에틸 2-메틸-5-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (20 g, 117.5 mmol) 및 티오우레아 (9.2 g, 120.9 mmol)의 혼합물을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후, 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 전한 HCl (12 mL)로 0 °C에서 중화시킨 다음, DCM으로 추출하였다 (3×150 mL). 용매를 제거하고, 생성된 잔류물을 실리카 켈 크로마토그래피에 의해 헥산/에틸 아세테이트 (2:1)로 용리시켜 정제하여, (R)-2-메르캅토-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (12 g, 56%)을 수득하였다. MS (APCI+) [M+H]⁺ 183.

[0454]

단계 2: 라니 니켈 (15 g) 및 NH₄OH (20 mL)를 증류수 (100 mL) 중의 (R)-2-메르캅토-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (12 g, 65.8 mmol) 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음, 여과하였다. 여액을 농축시켜 (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올 (9.89 g, 99%)을 수득하였다. MS (APCI+) [M+H]⁺ 151.

[0455]

단계 3: 실시예 3의 단계 4 내지 7의 절차에 따라, (R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-올을 (5R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트로 전환시켰다.

[0456]

단계 4: (R)-tert-부틸 4-(7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.50 g, 7.48 mmol)를 메틸렌 클로라이드 (30 mL) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시키고, 4-브로모벤질 클로라이드 (1.81 g, 8.22 mmol) 및 트리에틸아민 (3.13 mL, 22.4 mmol)으로 처리하였다. 얼음 배스를 즉시 치우고, 반응물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO₃에 봇고 분리시켰다. 수성층을 메틸렌 클로라이드로 세척하였다 (2×). 이어서, 합한 유기층을 포화 NaHCO₃ (2×), 6% NaHCO₃ (1×)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 2:1 헥산:에틸 아세테이트로 용리시켜 컬럼 크로마토그래피하여 (바이오티지(Biotage) 40 M), (R)-tert-부틸 4-(7-(4-브로모벤조일옥시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.29 g, 33%)를 수득하였다.

[0457]

단계 5: (R)-tert-부틸 4-(7-(4-브로모벤조일옥시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.832 g, 1.608 mmol)를 SiO₂ 상에서 2:1 헥산:에틸 아세테이트로 용리시켜 크로마토그래피하여, tert-부틸 4-((5R,7R)-7-(4-브로모벤조일옥시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.31 g, 37%)를 수득하고; 이어서 1:1 헥산:에틸 아세테이트로 바꾸어 tert-부틸 4-((5R,7S)-7-(4-브로모벤조일옥시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (415.3 mg, 49%)를 수득하였다.

[0458]

단계 6: 수산화리튬 수화물 (0.779 mL, 28.0 mmol)을 THF:H₂O (150 mL, 2:1) 중의 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-(4-브로모벤조일옥시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5.8 g, 11.2 mmol) 용액에 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합

물을 진공 하에 농축시키고, 포화 중탄산나트륨 (100 mL)에 녹이고, EtOAc로 추출하였다 (2×200 mL). 반응물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜, tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (3.8 g, 11.4 mmol, 100% 수율)를 포말로서 수득하였다. 유사하게, tert-부틸 4-((5R,7S)-7-(4-브로모벤조일옥시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (1.29 g, 2.49 mmol)를 THF:H₂O (10 mL, 2:1) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각한 다음, 고체 수산화리튬 수화물로 처리하였다. 용액을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 로 켄칭시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 및 소량의 물로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기층을 포화 NaHCO_3 (2×), 포화 NaCl 로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 고진공 하에 건조시켜, tert-부틸 4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트를 포말로서 수득하였다 (0.843 g, 100%).

[0459]

단계 7: 4 M HCl/디옥산 (11.2 mL, 44.9 mmol)을 디옥산 (15 mL) 중의 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-카르복실레이트 (0.600 g, 1.79 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소하에 밤새 (20시간) 교반하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 고진공 라인에서 건조시켰다. 조 생성물을 에테르 중에 혼탁시키고, 초음파처리하고, 5분 동안 교반하였다. 고체를 질소 압력하에서 중간 프릿 깔때기를 통해 여과하여 단리하고, 에테르로 세정하고, 질소 압력하에 건조시키고, 추가로 고진공 라인에서 건조시켜, (5R,7R)-5-메틸-4-(파페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-7-올 디히드로클로라이드 (0.440 g, 79.8% 수율)를 분말로서 수득하였다. LC/MS (APCI+) m/z 235. 유사한 방법으로 (5R,7S)-5-메틸-4-(파페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-7-올 디히드로클로라이드를 제조하였다.

[0460]

단계 8: 나트륨 아지드 (7.8 g, 120 mmol)를 물과 함께 1 L의 둥근 바닥 플라스크에 채웠다. 4-아세트아미도벤젠-1-술포닐 클로라이드 (23.4 g, 100 mmol)를 아세톤 중에 용해시키고, 이 용액을 나트륨 아지드 용액에 천천히 첨가하였다. 이어서, 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석시켰다. 이어서, 아세톤을 제거하였다. 고체를 여과하여, 4-아세트아미도벤젠술포닐 아지드 (21 g, 87%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0461]

단계 9: 아세토니트릴 (27 mL) 중의 4-아세트아미도벤젠술포닐 아지드 (1.43 g, 5.96 mmol) 및 메틸 2-(4-클로로페닐)아세테이트 (1 g, 5.42 mmol) 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 이어서, DBU (0.907 g, 0.891 mL, 5.96 mmol)를 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후, 실리카 플러그에 통과시키고, 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여, 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-디아조아세테이트 (0.95 g, 83%)를 고체로서 수득하였다.

[0462]

단계 10: 헥산 (4.7 mL, 0.2 M) 중의 메틸 2-(4-클로로페닐)-2-디아조아세테이트 (200 mg, 0.95 mmol, 1 eq.)를 헥산 (4.7 mL) 중의 tert-부틸 피롤리딘-1-카르복실레이트 (325 mg, 1.9 mmol, 2 eq.) 및 $\text{Rh}_2(\text{S}-\text{DOSP})_4$ (6.25 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq) 교반 용액에 천천히 첨가하였다. 용액을 -40 °C로 냉각시켰다. 반응물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 진공 하에 농축시키고, EtOAc로 용리시키면서 SiO_2 플러그에 통과시켰다. 이것을 포말로 농축시키고, 정제하지 않고 사용하여 (R)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (336 mg, 100%)를 함유하는 물질을 수득하였다. MS (ESI+) [M+H] 353.8.

[0463]

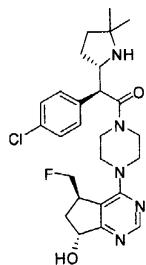
단계 11: (R)-tert-부틸 2-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (336 mg)를 THF:H₂O (3:1, 4.7 mL) 중에 용해시키고, LiOH (42 mg, 1.05 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% KHSO_4 및 EtOAc로 켄칭시켰다. 수성층을 EtOAc로 세척하였다 (2×). 합한 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 농축하여 (S)-2-((R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산 (144 mg, 45%)을 함유하는 물질을 수득하였다. MS (ESI+) [M+H] 337.9.

[0464]

단계 12: 실시예 1의 단계 5에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, (S)-2-((R)-1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산 (144 mg, 0.424 mmol)을 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((R)-피롤리딘-2-일)에탄온 (25 mg, 10%)으로 전환시켰다. LCMS (apci+) 456.0 / 458.0 [M+H]+; 1.93분. 또한, 일부 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘

-2-일)에탄온 (66 mg, 28%)을 단리하였다.

[0465] 실시예 35



[0466]

(S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-5-(플루오로메틸)-7-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에탄온

[0468]

단계 1: 에틸 2-옥소-5-비닐시클로펜탄카르복실레이트 (문헌 [Nugent, W. A.; Hobbs, Jr, F. W., J. Org. Chem., 1986, 51, 3376-3378])를 실시예 3의 단계 2 내지 4에 기재된 절차를 이용하여 tert-부틸 4-(5-비닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트로 전환시켰다.

[0469]

단계 2: DCM (20 mL) 중의 tert-부틸 4-(5-비닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (566 mg) 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. 15분 동안 오존 스트림을 베블링하였다. 산소를 베블링한 다음, -78 °C에서 질소를 베블링하였다. 에틸 메틸 술파이드 (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물이 1시간에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 내용물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 DCM 및 1/2 포화된 NaCl 용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다 (2×). 합한 유기 용액을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 조물질을 MeOH (10 mL) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시켰다. NaBH₄ (150 mg)를 일부씩 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% HOAc (5 mL)로 켄칭시켰다. 혼합물을 농축시키고, 물 및 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (2×). 합한 유기 용액을 건조시켰다 (Na₂SO₄). 조물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(5-(히드록시메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (73 mg, 13%)를 수득하였다. MS: 335.2 (M+1). 이 물질은 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있었다.

[0470]

단계 3: (R)-tert-부틸 4-(5-(히드록시메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (30.0 mg, 0.0897 mmol)를 테트라하이드로푸란 (0.080 mL) 중에 용해시켰다. 퍼플루오로-1-부탄술포닐 플루오라이드 (0.0644 mL, 0.359 mmol) 및 트리에틸아민 트리스히드로플루오라이드 (0.0584 mL, 0.359 mmol)를 이 용액에 첨가한 다음, 트리에틸아민 (0.150 mL, 0.726 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 물질을 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하고 10% MeOH/DCM으로 용리시켰다. 목적으로 하는 4-((R)-5-플루오로메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타피리미딘-4-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (25.0 mg, 83%)를 단리하였다. LC/MS (APCI)⁺ m/z 337.2.

[0471]

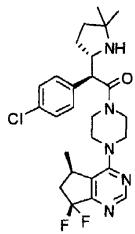
단계 4: 실시예 3의 단계 12 내지 14에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여, 4-((R)-5-플루오로메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타피리미딘-4-일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-5-(플루오로메틸)-7-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에탄온으로 전환시켰다. m/z 502.2;

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.44 (q, J = 8.73 Hz, 4H), 5.29-5.20 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.34-4.13 (m, 2H), 4.13-3.95 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)

[0472]

[0473]

실시예 36



[0474]

[0475] (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)에탄온

[0476] 단계 1: (R)-tert-부틸 4-(5-메틸-7-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.0 mmol, 실시예 3 참고)를 플라스틱 병 내의 DCM (15 mL) 중에 용해시킨 다음, DAST를 대략 5분에 걸쳐 단독 첨가하였다. 반응물을 42시간 후에 실온에서 얼음과 혼합된 포화 수성 중탄산나트륨 용액에 부어 켄칭시켰다. 유기층을 EtOAc로 희석시키고, 물로 3회, 염수로 1회 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 잔류물을 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피 (70:30 헥산/에틸 아세테이트, 이어서 1:1 헥산/에틸 아세테이트)를 통해 정제하여, (R)-tert-부틸 4-(7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 28%)를 수득하였다.

[0477] 단계 2: 4 M HCl/디옥산 (2.27 mL, 9.09 mmol)을 디옥산 (2 mL) 중의 (R)-tert-부틸 4-(7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.092 g, 0.260 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 농축 건조시키고, 고진공 하에 건조시켜 (R)-7,7-디플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 디히드로클로라이드 (0.079 g, 93.0% 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0478] 단계 3: 실시예 3의 단계 13 및 14에 기재된 절차를 이용하여, (R)-7,7-디플루오로-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 디히드로클로라이드를 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)에탄온으로 전환시켰다.

LC/MS

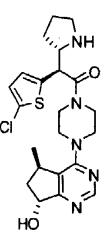
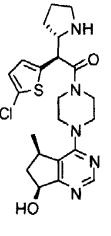
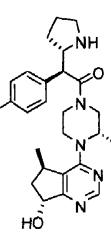
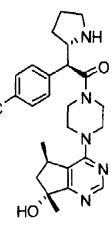
(apci+) 578.6 [M+H]+; 2.22 min; ^1H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm (8.38 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 4H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.02 (d, J = 6.6, 3H).

[0479]

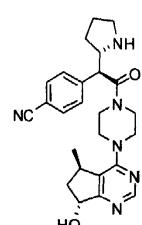
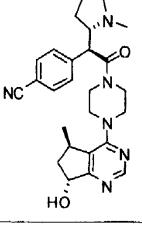
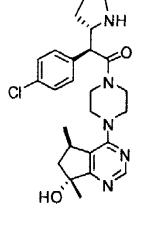
[0480] 표 2에 나타낸 실시예 37 내지 96도 역시 상기에서 기재한 방법에 따라 제조할 수 있다.

丑 2

[0481]

| | | | |
|----|---|--|---|
| 41 |  | (S)-2-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 462.2; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.30-4.00 (m, 4H), 3.85-3.64 (m, 7H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.22-1.81 (m, 5H), 1.14 (d, 6.8 Hz, 3H) |
| 42 |  | (S)-2-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(4-((5S,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 462.2; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.55 (s, 1H), 6.99 (d, 4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.24 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.20-3.53 (m, 12H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.13-1.78 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H) |
| 43 |  | (S)-2-(4-클로로페닐)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-3-메틸페페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온 | 1.84 분 (Mead HPLC); (APCI+) m/z 470 [M+H] ⁺ ; ^1H NMR 회전이성질체 혼합물 (D_2O , 400 MHz) δ 8.04 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.4H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.02-3.52 (m, 4H), 3.40-2.68 (m, 9H), 1.87 (dd, J = 13.0, 7.5 Hz, 1H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.52-1.26 (m, 3H), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 1.6H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 1.9H), 0.55 (d, J = 6.8 Hz, 1.6H) |
| 44 |  | (S)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-페롤리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | m/z 504.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.11 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 5.10 (t, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 3H), 2.00-1.91 (m, 4H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.09 (d, 3H) |

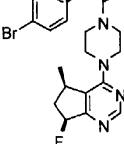
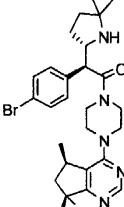
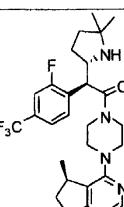
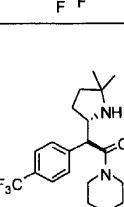
| | | | |
|----|--|---|---|
| 45 | | (S)-2-(5-클로로티오펜-2-일)-1-((4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 476.2; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 5.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.05-3.39 (m, 13 H), 3.17 (s, 3H), 2.88 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.05-1.73 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.09 (d, 7.0 Hz, 3H) |
| 46 | | (S)-2-(5-클로로티오펜-2-일)-1-((4-((5R,7S)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 476.2; ¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.49 (s, 1H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.24-3.47 (m, 10H), 3.30 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 4H), 2.20-1.56 (m, 5H), 1.16 (d, 6.0 Hz, 3H) |
| 47 | | (S)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-((4-((5R,7S)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 508.4; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.81-3.21 (m, 12H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.80-1.47 (m, 4H), 1.04-1.02 (m, 4H) |
| 48 | | (S)-2-(5-브로모-2-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 506.1; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.54 (s, 1H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (d, 8.8 Hz, 1H), 4.46-3.65 (m, 12H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.21-1.78 (m, 5H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H) |
| 49 | | (S)-2-(5-브로모-2-메틸-6,7-디하드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)에탄온 | m/z 520.2; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.04-3.17 (m, 15H), 2.88 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.10 (d, 7.0 Hz, 3H) |

| | | | |
|----|--|--|---|
| 50 |  | (S)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | m/z 518.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.70 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (m, 4H), 1.15 (d, 3H), 1.09 (m, 1H) |
| 51 |  | 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소-1-((S)-파롤리딘-2-일)에틸)엔조니트릴 | m/z 447.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.11 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.17 Hz, 2H), 5.02 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.04 (d, 3H) |
| 52 |  | 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-1-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)-2-옥소에틸)엔조니트릴 | m/z 461.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 5.10 (t, 1H), 4.80 (d, 1H), 4.10-3.85 (m, 5H), 3.68 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 11H), 1.10 (d, 3H) |
| 53 |  | (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | m/z 498.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.82 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 4.34 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.11 (d, 3H) |

| | | | |
|----|--|--|--|
| 54 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | LCMS (apci+) 518 [M+H] ⁺ ; 2.59 분 ; HPLC r.t.= 1.98 분 , 98% 순도 ; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.66 (d, J= 8.2Hz, 2H), 7.45 (d, J= 8.2Hz, 2H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.35 (d, J= 8.98Hz, 1H), 4.24-4.02 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.67-3.38 (m, 5H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.18 (dd, J ₁ = 7.42Hz, J ₂ = 12.88Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H) 1.89-1.70 (m, 4H), 1.37 (s, 3H) 1.31 (s, 3H), 0.94 (d, J= 7.03Hz, 3H) |
| 55 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | LCMS (apci+) 518 [M+H] ⁺ ; 2.58 분 ; HPLC r.t.= 1.97 분 , 96% 순도 ; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.66 (d, J= 8.6Hz, 2H), 7.45 (d, J= 8.2Hz, 2H), 5.06 (dd, J ₁ = 4.7Hz, J ₂ = 8.2Hz, 1H), 4.35 (d, J= 8.98Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 2H), 3.57-3.41 (m, 5H), 3.39-3.27 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.49 (dt, J ₁ = 4.3Hz, J ₂ = 14.05Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.00 (d, J= 6.6Hz, 3H) |
| 56 | | (S)-2-(4-브로모페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 529 [M+H] ⁺ ; 2.56 분 ; HPLC r.t.= 1.92 분 , >97% 순도 |

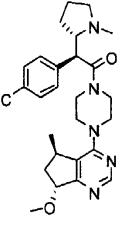
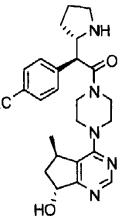
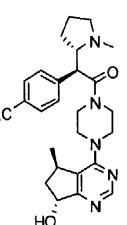
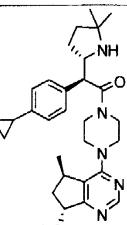
| | | | |
|----|--|--|--|
| 57 | | (S)-2-(4-브로모페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 529 [M+H] ⁺ ; 2.51 분 ; HPLC r.t.= 1.92 분 , >97% 순도 ; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ ppm 8.38 (s, 1H), 7.50 (d, J= 8.2Hz, 2H), 7.17 (d, J= 8.6Hz, 2H), 5.08 (dd, J1= 3.5Hz, J2= 8.2Hz, 1H), 4.22 (d, J= 8.98Hz, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.56-3.40 (m, 4H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 2.712.60 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.50 (dt, J1= 4.3Hz, J2= 14.0Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.03 (d, J= 7.0Hz, 3H) |
| 58 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(2-(플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2.60 분 ; HPLC r.t.= 1.98 분 , >95% 순도 ; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.55 (d, J= 10.5Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.0Hz, 1H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.58 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.24 (q, J= 8.6Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.85-3.42 (m, 7H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.96 (d, J= 7.0Hz, 3H) |
| 59 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(2-(플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 536 [M+H] ⁺ ; 2.59 분 ; HPLC r.t.= 1.97 분 , >95% 순도 ; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.55 (d, J= 10.5Hz, 1H), 7.49 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.41 (t, J= 7.0Hz, 1H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.58 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.24 (q, J= 8.6Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.85-3.42 (m, 7H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.96 (d, J= 7.0Hz, 3H) |

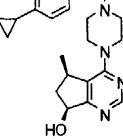
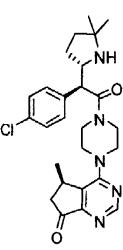
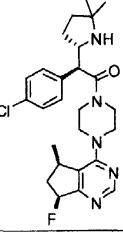
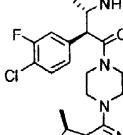
| | | | |
|----|--|---|---|
| 60 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | LCMS (apci+) 519.7 / 521.4; Rf: 2.89 분 |
| 61 | | (S)-2-(4-브로모페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 530.3; Rf: 2.83 분 |
| 62 | | (S)-1-(4-((5R,7R)-7-메톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | m/z 504.3; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-3.61 (m, 10H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 2.37-1.78 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H) |
| 63 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-페톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | m/z 498.3; ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.46-3.65 (m, 7H), 3.48 (s, 3H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H) |
| 64 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-(히드록시메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | m/z 500.3; ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.55 (s, 1H), 7.44 (s, 4H) 5.23 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.2-4.12 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.92-3.69 (m, 5H), 3.68-3.51 (m, 3H), 3.46-3.42 (s, 1H), 2.50 (dd, J = 12.94 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 8.27 Hz, 1H), 2.04-1.81 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.47- |

| | | | 1.40 (m, 3H) |
|----|--|---|---|
| 65 |  | (S)-2-(4-브로모페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-((4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 532.1 [M+H] ⁺ ; 2.22 분 |
| 66 |  | (S)-2-(4-브로모페닐)-1-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)에탄온 | LCMS (apci+) 550.4 [M+H] ⁺ ; 2.83 분 |
| 67 |  | (S)-1-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-2-(2-플루오로-4-(트리플루오로오메틸)페닐)에탄온 | LCMS (apci+) 556.3 [M+H] ⁺ ; 2.97 분 |
| 68 |  | (R)-1-(4-((R)-7,7-디플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로오메틸)페닐)에탄온 | LCMS (apci+) 538.7 [M+H] ⁺ ; 2.95 분, ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ ppm (8.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.34 (d app, J = 9.0, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.6, 3H) |

[0488]

| | | | |
|----|--|---|---|
| 69 | | (R)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-((5R,7S)-7-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 538.2 [M+H] ⁺ ; 2.22 분 |
| 70 | | (S)-2-((S)-4,4-디메틸-2-(트리플루오로메틸)부틸)-2-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-4-((5R,7S)-7-(트리플루오로메틸)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 520.5 [M+H] ⁺ ; 2.88 분 |
| 71 | | 4-((S)-1-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(트리플루오로메틸)페라진-1-일)-2-(5,5-디메틸시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-2-옥소에틸벤조니트릴 | m/z 475.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.85 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.39 Hz, 2H) 7.64 (d, J = 8.37 Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.78-3.65 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 (m, 3H), 1.04 (d, 3H) |
| 72 | | (S)-2-(4-(2-클로로페닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)페라진-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페라진-1-일)-2-(5,5-디메틸시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-2-옥소에틸벤조니트릴 | m/z 484.2; ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 4.15-3.97 (m, 1H), 3.87-3.62 (m, 4H), 3.61-3.50 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.99-2.78 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.94-1.22 (m, 13H) |

| | | | |
|----|--|---|---|
| 73 |  | (S)-1-(4-((5R,7R)-7-메톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | m/z 518.3; ¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.00 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.21-3.54 (m, 10 H), 3.46 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 3H), 1.06 (s, J = 7.0 Hz, 3H) |
| 74 |  | (S)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-파롤리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | m/z 490.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.18 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 5.04 (t, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 6H), 3.42 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.04 (d, 3H) |
| 75 |  | (S)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-((S)-1-메틸파롤리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | m/z 504.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D ₆) δ ppm 9.87 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.37 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.13 Hz, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 6H), 3.40 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.04 (d, 3H) |
| 76 |  | (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 490.2 (M+H) ⁺ ; R _f : 2.39 분 |

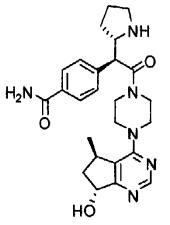
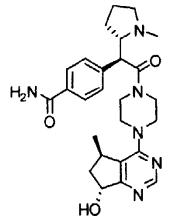
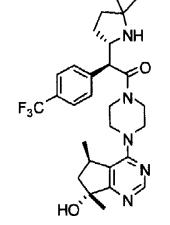
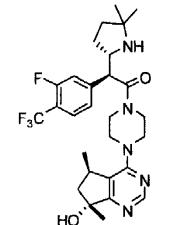
| | | | |
|----|---|--|--|
| 77 |  | (S)-2-(4-시클로프로필페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온 | m/z 490.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 3H), 3.93-3.78 (m, 2H), 3.77-3.42 (m, 5H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 5H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H), 0.71-0.64 (m, 2H) |
| 78 |  | (R)-4-(4-((S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)아세틸)페페라진-1-일)-5-메틸-5H-시클로펜타[d]페리미딘-7(6H)-온 | LCMS (apci+) 387.0 [M+H] ⁺ ; 1.61 분 ; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.26 (d app, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.76-3.50 (m, 5H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.38 (d, J = 20.3 Hz), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.07 (d, J = 7.0, 3H) |
| 79 |  | (S)-2-(4-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 487.4 [M+H] ⁺ ; 2.18 분 |
| 80 |  | (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-플루오로-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)에탄온 | rt = 2.07 분 ; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm (8.41 (s, 1H), 7.44 (t app, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.82 (dm, J = 55.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.4, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.57-3.40 (m, 4H), 3.35-3.15 (m, 3H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.00-1.59 (m, 4H), 1.06 (d, 3H) |

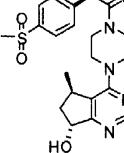
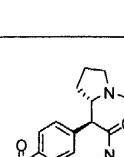
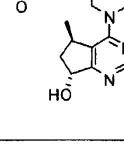
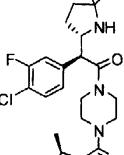
[0491]

| | | | |
|----|--|---|--|
| 81 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 536 [M+H]+; 2.70 분 ; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.66 (t, J= 8.2Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 5.25 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.37 (d, J= 8.6Hz, 1H), 4.24-4.04 (m, 1H), 3.90-3.38 (m, 7H), 2.58 (s, 2H), 2.25-1.96 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.96 (d, J= 6.2Hz, 3H) |
| 82 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 536 [M+H]+; 2.67 분 ; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.67 (t, J= 7.8Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.37 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.25-4.04 (m, 2H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.65-3.22 (m, 7H), 2.72-2.60 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (d, J= 7.0Hz, 3H) |
| 83 | | (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 502 [M+H]+; 2.68 분 ; HPLC r.t.= 1.98 분, >97% 순도 ; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.43 (t, J= 8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J= 9.8Hz, 1H), 7.06 (d, J= 8.2Hz, 1H), 5.24 (t, J= 7.8Hz, 1H), 4.27 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.59-3.41 (m, 4H), 3.37-3.22 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 0.5H), 2.10-1.94 (m, 0.5H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.96 (d, J=7.0Hz, 3H) |
| 84 | | (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7S)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | LCMS (apci+) 502 [M+H]+; 2.60 분 ; HPLC r.t.= 1.99 분, >95% 순도 ; ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) d ppm 8.37 (s, 1H), 7.43 (t, J= 8.2Hz, 1H), 7.16 (d, J= 9.8Hz, 1H), 7.06 (d, J= 8.2Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.27 (d, J= 9.4Hz, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.88-3.22 |

| | | | |
|----|--|---|---|
| | | | (m, 7H), 2.72-2.59 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.03 (d, J=7.0Hz, 3H) |
| 85 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-1- (4-((5R,7R)-7-하이드록시- 5-메틸-6,7-디하이드로-5H- 시클로펜타[d]페리미딘-4- 일)페페라진-1-일)-2- ((S)-1-아자스피로[4.4] 노난-2-일)에탄온 | 2.03 분 (HPLC); (APCI+) m/z 510 [M+H]+; ^1H NMR 회전이성질체 혼합물 (D_2O , 400 MHz) d 8.35 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H) 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.22 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.66-3.42 (m, 5H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.94-1.50 (m, 13H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H) |
| 86 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-2- ((S)-5,5-디에틸페리미딘- 2-일)-1-((4-((5R,7R)-7- 하이드록시-5-메틸-6,7- 디하이드로-5H-시클로펜타[d] 페리미딘-4-일)페페라진- 1-일)에탄온 | 2.04 분 (HPLC); (APCI+) m/z 512 [M+H]+; ^1H NMR 회전이성질체 혼합물 (D_2O , 400 MHz) d 8.36 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.25 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.88-1.56 (m, 8H), 0.95 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85-0.74 (m, 6H) |
| 87 | | (S)-2-((S)-5,5- 디메틸페리미딘-2-일)-1- (4-((5R,7R)-7-하이드록시- 5-메틸-6,7-디하이드로-5H- 시클로펜타[d]페리미딘- 4-일)페페라진-1-일)-2- (4-(메틸솔포닐)페닐)에탄온 | m/z 528.2; ^1H NMR (500 MHz, D_2O) d ppm 8.51 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.39 (t, 7.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 3.96-3.54 (m, 9H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H) |

[0493]

| | | | |
|----|--|--|---|
| 88 |  | 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜다[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-옥소-1-((S)-페롤리딘-2-일)에틸)벤즈아미드 | m/z 465.2; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.06 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.84-3.70 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 3H), 1.01 (d, 3H) |
| 89 |  | 4-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜다[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-1-((S)-1-메틸페롤리딘-2-일)-2-옥소에틸)벤즈아미드 | m/z 479.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11.06 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.20-3.86 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.15-1.80 (m, 5H), 1.68-1.50 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 9H), 1.11-1.07 (m, 3H) |
| 90 |  | (S)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜다[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온 | m/z 532.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.85 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.14 Hz, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.09 (d, 3H) |
| 91 |  | (S)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜다[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온 | m/z 550.3; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.85 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.86 (t, J = 7.86 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.54 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 5H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (d, 3H) |

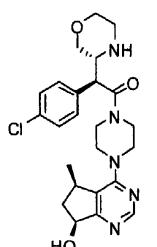
| | | | |
|----|---|--|---|
| 92 |  | (S)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)-2-(4-(메틸슬포닐)페닐)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온 | ¹ H NMR (500 MHz, D ₂ O) δ ppm 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J=7.5 Hz, 2H), 5.49 (t, J=2.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.91-3.63 (m, 6H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.17 (d, J=6.0 Hz, 3H); m/z: 500.3 |
| 93 |  | (S)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)-2-(4-(메틸슬포닐)페닐)-2-((S)-페롤리딘-2-일)에탄온 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.01 (t, J=2.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 13H), 3.20 (s, 3H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.92 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.01-1.96 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3H); m/z: 514.3 |
| 94 |  | (S)-2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)에탄온 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.80 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.66 (t, J = 8.21 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88-3.74 (m 4H), 3.03 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.12 (d, 3H); m/z: 516.3 |
| 95 |  | (S)-2-(4-브로모페닐)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)에탄온 | ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.78 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.49 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.47 Hz, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.89-3.76 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.12 (d, 3H); m/z: 542.2 |

[0495]

| | | |
|----|--|---|
| 96 | | ^1H NMR (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.87 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.00 (t, J = 7.80 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.45 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.22 (m 2H), 3.26 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 5H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (d, 3H); m/z : 493.3; m/z : 493.3 |
|----|--|---|

[0496]

실시예 97



[0498]

(S)-2-(4-(클로로페닐))-1-(4-((5R, 7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페리미딘-4-일)페리미딘-4-일)페리미딘-4-일

진-1-일)-2-((R)-모르폴린-3-일)에탄온

[0500]

단계 1: tert-부틸 3-옥소모르폴린-4-카르복실레이트 (8.65 g, 43.0 mmol; 문현 [Chandrasekhar, N.S.; et al.; J Med Chem 35:2928 (1992)]에 기재된 바와 같이 제조)를 Et₂O (45 mL) 중에 용해시키고, -78 °C로 냉각시켰다. 용액을 DIBAL-H (톨루엔 중의 1.5 M 용액; 29.2 mL, 43.8 mmol)로 적가하여 처리하고, 혼합물을 -78 °C에서 90분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 상온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭시키고, 20분 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 로셀 염 (0.5 N 용액, 50 mL)으로 희석시킨 다음, 20분 동안 교반하였다. 추가의 로셀 염 (75 mL, 0.5 N)을 첨가한 다음, 반응물을 20분 동안 교반하고, 분리하였다. 수성 부분을 에틸 아세테이트로 세척하였다 (2×). 이어서, 합한 유기 부분을 로셀 염 (0.5 N)으로 2회, 포화 NaHCO₃, 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 오일 상태의 tert-부틸 3-히드록시모르폴린-4-카르복실레이트 (7.0 g, 80%)로 농축시켰다.

[0501]

단계 2: tert-부틸 3-히드록시모르폴린-4-카르복실레이트 (7.0 g, 34.4 mmol)를 MeOH (65 mL) 중에 용해시키고, p-톨루엔술폰산 수화물 (0.65 g, 3.4 mmol)로 처리하였다. 반응물을 40시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 10% Na₂CO₃ (2×), 포화 NaCl로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 오일 상태의 tert-부틸 3-메톡시모르폴린-4-카르복실레이트 (5.85 g, 78%)로 농축시켰다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.00-3.91

(m, 2H), 3.81-3.58 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 3.38-3.21 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

[0502]

단계 3: 티타늄 (IV) 클로라이드 용액 (2.00 mL, 2.00 mmol; 톨루엔 중 1 M)을 0 °C로 냉각시키고, 디클로로메탄 (3.5 mL) 중에 용해된 (R)-4-벤질-3-(2-(4-클로로페닐)아세틸)옥사졸리딘-2-온 (0.60 g, 1.82 mmol) 용액으로 처리하였다. 5분 후에, 디이소프로필에틸아민 (0.348 mL, 2.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 0 °C에서 교반한 다음, -20 °C로 냉각시켰다. 디클로로메탄 (3.5 mL) 중에 용해된 tert-부틸 3-메톡시모르폴린-4-카르복실레이트 (0.592 g, 2.72 mmol) 용액을 첨가하고, 혼합물을 -20 °C에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 0 °C로 가온하였다. 반응물이 배스 내에서 3시간에 걸쳐 10 °C로 천천히 가온되도록 하였다. 반응물을 포화 NH₄Cl (약 4 mL)로 켄칭시키고, 물로 희석하여 고체를 용해시켰다. 분리한 후에, 수성 부분을 메틸렌 클로라이드로 세척하였다 (3×). 합한 유기 부분을 물로 세척하고 (2×), Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 SiO₂ 상에서 10 → 25% 구배의 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 크로마토그래피하였다. (R)-tert-부틸 3-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 포말로서 회수하였다 (0.607 g, 65%). MS (APCI+) [M+H] 514.7 / 516.8.

[0504]

단계 4: 수산화리튬 수화물 (0.098 g, 2.3 mmol)을 물 (28 mL) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각하고, THF (83 mL)로 희석시켰다. 용액을 30% 과산화수소 (0.48 mL, 4.7 mmol)로 처리하고, 10분 동안 교반하였다. THF (3 mL) 중에 용해된 (R)-tert-부틸 3-((S)-2-((R)-4-벤질-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-1-(4-클로로페닐)-2-옥소에틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (0.607 g, 1.17 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물이 배스 내에서 상온으로 가온되도록 하고, 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물이 전분-요오드 시험 페이퍼에 대해 음성일 때까지 반응물을 Na₂SO₃ (약 7 mL, 1.5 M)으로 켄칭시켰다. 이어서, 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2×). 수성층을 3 N HCl로 pH 약 1 내지 약 2로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3×). 최종 에틸 아세테이트 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 고체 상태인 (S)-2-((R)-4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-3-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산 (310 mg, 74%)으로 농축시켰다. MS (APCI+) [M+H-Boc] 256.0 / 258.0.

[0505]

단계 5: (S)-2-((R)-4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-3-일)-2-(4-클로로페닐)아세트산 (0.051 g, 0.143 mmol)을 (5R,7S)-5-메틸-4-(페페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-7-올 디히드로클로라이드 (0.0440 g, 0.143 mmol)와 합한 다음, 메틸렌 클로라이드 (1.4 mL) 중에서 슬러리화하였다. 혼탁액을 디이소프로필에틸아민 (0.0749 mL, 0.430 mmol)으로 처리한 다음, HBTU (0.0544 g, 0.143 mmol)로 처리하였다. 이어서, 혼합물을 상온에서 60시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% Na₂CO₃으로 켄칭시키고, 분리하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 세척한 다음 (3×), 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다.

생성된 잔류물을 SiO_2 (바이오티지 12 M) 상에서 메틸렌 클로라이드 (96 mL)에 이어 0% \rightarrow 5% $\text{MeOH}/\text{메틸렌 클로라이드}$ (500 mL) 및 5% $\text{MeOH}/\text{메틸렌 클로라이드}$ (96 mL)로 용리시켜 크로마토그래피하였다. 목적으로 하는 물질을 대략 1%의 $\text{MeOH}/\text{메틸렌 클로라이드}$ 중에서 깨끗이 용리시켜 (R)-tert-부틸 3-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-옥소에틸)모르폴린-4-카르복실레이트를 오일로서 수득하였다 (81.2 mg, 99%).

[0506] 단계 6: (R)-tert-부틸 3-((S)-1-(4-클로로페닐)-2-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-옥소에틸)모르폴린-4-카르복실레이트 (0.0389 g, 0.0680 mmol)를 디옥산 (1 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중의 4 M 수소 클로라이드 (0.425 mL, 1.70 mmol)로 처리하였다. 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 디옥산 중에 재현탁시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeOH 로부터 (3회) 농축시킨 다음, MeOH 중에 용해시켰다. 이어서, 용액을 Et_2O 에 적가하여 (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((R)-모르폴린-3-일)에탄온 디히드로클로라이드 (20 mg, 54%)를 수득하였다. m/z 472.1 / 474.0.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (s,

1H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 4.01-3.55 (m, 13H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.23 (d, 3H)

[0507] 표 3에 나타낸 실시예 98 내지 100도 역시 상기에서 기재한 방법에 따라 제조할 수 있다.

표 3

| 설시예 # | 구조 | 명칭 | LCMS NMR |
|-------|----|--|---|
| 98 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((R)-4-메틸모르폴린-3-일)에탄온 | m/z 486.1 / 488.0; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.51-7.36 (m, 4H), 5.29 (t, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 4.13-3.35 (m, 9H), 3.22-2.96 (m, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.18 (d, 3H) |

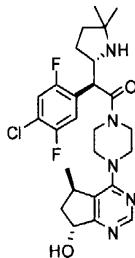
[0509]

| | | | |
|-----|--|--|--|
| 99 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7S)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((R)-4-메틸모르폴린-3-일)에탄온 | m/z 486.1 / 488.0; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (s, 1H), 7.51-7.35 (dd, 4H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.09-3.61 (m, 7H), 3.61-3.34 (m, 3H), 3.22-2.96 (m, 3H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.23 (d, 3H) |
| 100 | | (S)-2-(4-클로로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-((R)-모르폴린-3-일)에탄온 | m/z 472.1 / 474.1; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.56 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 5.28 (t, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 4.03-3.73 (m, 7H), 3.73-3.56 (m, 4H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.41-3.20 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.18 (d, 3H) |

[0510]

[0511]

실시예 101



[0512]

[0513]

(S)-2-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온

[0514]

단계 1: 트리플루오로메탄술폰산 (9.9 mL, 110 mmol)을 실온에서 2-클로로-1,4-디플루오로벤젠 (2.2 g, 15 mmol)에 첨가한 다음, 0 °C로 냉각시켰다. 이어서, N-요오도숙신이미드 (3.16 g, 14.1 mmol)를 여러번 나누어 첨가하였다. 10분 후에, 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 봇고, 혼산으로 추출하였다. 유기층을 포화 Na_2SO_4 로 세척하고, 건조하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 크로마토그래피 (100% 혼산)에 의해 정제하여, 1-클로로-2,5-디플루오로-4-요오도벤젠 (3.0 g, 74%)을 수득하였다.

[0515]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, $J = 5.4, 7.8$, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 1H).

[0516]

단계 2: 구리(I) 요오다이드 (69.4 mg, 0.364 mmol), 2-페닐페놀 (93.0 mg, 0.546 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (1.78 g, 5.46 mmol)를 질소하에 건조 플라스크에 첨가하였다. 에틸 말로네이트 (1.11 mL, 7.29 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 이어서 테트라히드로푸란 (3.64 mL, 44.9 mmol) 중의 1-클로로-2,5-디플루오로-4-요오도벤젠 (1.00 g, 3.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉시키고, 90 °C로 가열하였다. 12시간 후에, 반응 혼합물이 실온으로 냉각되도록 한 다음, 포화 NH_4Cl 및 EtOAc 로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 건조시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 갈색 오일을 실리카 젤 크로마토그래피 (0-30% EtOAc -혼산)를 통해 정제하여, 디에틸 2-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)말로네이트 (0.65 g, 58%)를 수득하였다.

^1H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J = 6.3, 9.3$, 1H), 7.17 (dd, $J = 6.1, 8.9$, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.33 – 4.14 (m, 4H), 1.28 (t, $J = 7.2$, 6H).

[0517]

[0518]

단계 3: 디에틸 2-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)말로네이트 (330 mg, 1.08 mmol)를 EtOH (1 mL) 중에 용해시킨 다음, NaOH (0.6 mL, 5 N)를 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 이때, 반응 혼합물을 3시간 동안 60 °C로 가열한 후, HCl (1 N)을 이용하여 pH 1로 산성화하였다. 반응물을 물 (1 mL)로 희석시킨 다음, 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 2-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)아세트산을 수득하였고, 이것을 추가의 정제없이 사용하였다.

[0519]

단계 4: 실시예 B의 단계 1 내지 3에 기재된 바와 같이, 2-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)아세트산으로부터 (S) -2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-2-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)아세트산을 제조하였다.

[0520]

단계 5: 실시예 1의 단계 5에 기재된 바와 같이, (S) -2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-2-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)아세트산을 이용하여 (S) -2-(4-클로로-2,5-디플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온을 제조하였다.

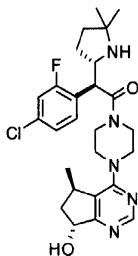
^1H NMR

(400 MHz, D_2O) δ 8.37 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 6.2, 9.2$, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 5.24 (t, $J = 7.9$, 1H), 4.49 (d, $J = 9.1$, 1H), 4.25 – 4.13 (m, 1H), 4.11 – 3.99 (m, 1H), 3.85 – 3.66 (m, $J = 19.2$, 3H), 3.64 – 3.29 (m, 4H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, $J = 13.2$, 1H), 1.93 – 1.71 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 5.9$, 3H), 0.98 (d, $J = 7.0$, 3H).

[0521]

[0522]

실시예 102



[0523]

[0524] (S)-2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피로리딘-4-일)-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온

[0525]

단계 1: (5R,7R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-7-올 디히드로클로라이드 (0.109 g, 0.356 mmol; 실시예 3, 단계 12 참고), HATU (0.123 g, 0.324 mmol), 및 콜리딘 (0.171 mL, 1.30 mmol)을 DCM (25 mL) 중의 (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-2-(4-클로로-2-플루오로페닐)아세트산 (0.125 g, 0.324 mmol; 실시예 B에 기재된 것과 유사하게 제조) 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL) 및 DCM (50 mL) 사이에 분배시키고, 층을 분리하였다. 유기층을 물로 세척하였다 (2×10 mL). 수성 부분을 DCM (25 mL)으로 역 추출하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 오일로 농축시켰고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.116 g, 0.193 mmol, 59.5% 수율)를 수득하였다. LC/MS = 3.79분, (APCI+) m/z = 602 $[M+H]^+$.

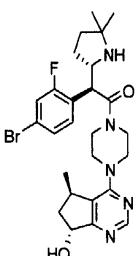
[0526]

단계 2: 디옥산 중의 4 N HCl (3 mL, 0.191 mmol)을 무수 DCM (30 mL) 중의 (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸페롤리딘-1-카르복실레이트 (0.115 g, 0.191 mmol) 용액에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조시켜 (S)-2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온 디히드로클로라이드 (0.093 g, 0.162 mmol, 84.7% 수율)를 수득하였다. HPLC, 220 nm = 1.93분, 100% 순도. LC/MS = 2.22분, (APCI+) m/z = 502 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) 8.38(s, 1H), 7.27 (d, J= 10.54Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.22 (t, J= 7.81Hz, 1H), 4.43 (d, J= 8.98Hz, 1H), 4.19 (dd, J1= 8.59Hz, J2=14.8Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.74-3.46 (m, 5H), 3.42 (q, J=7.03Hz, 2H), 3.39-3.25 (m, 2H), 2.19 (dd, J1=7.08Hz, J2=13.27Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.90-1.72 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (s, J=7.03Hz, 2H), 0.97 (d, J=7.03Hz, 3H).

[0527]

실시예 103



[0529]

(S)-2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-헵타드록시)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로페타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에탄우

[0531]

단계 1: HATU (0.149 g, 0.391 mmol)를 DCM (8 mL) 중의 (R)-2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-((S)-1-(tert-부록시카르보닐)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)아세트산 (0.168 g, 0.391 mmol; 실시 예 B에 기재된 것과 유사하게 제조), (5R,7R)-5-메틸-4-(페페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-7-올 디히드로클로라이드 (0.1

g, 0.326 mmol; 실시 예 3, 단계 12 참고), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.171 mL, 0.977 mmol) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 H₂O로 켄칭시켰다. 반응물을 H₂O로 세척하였다 (3×30 mL). 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸파롤리딘-1-카르복실레이트 (0.0334 g, 0.0517 mmol, 15.9% 수율)를 수득하였다. LCMS (APCI+) 646.4, 648.5 m/z [M+H]⁺; 체류 시간 = 4.25분.

[0532] 단계 2: 4.0 M HCl/디옥산 (0.121 mL, 0.483 mmol)을 DCM (1 mL) 중의 (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸파롤리딘-1-카르복실레이트 (0.104 g, 0.161 mmol) 용액에 첨가하였다. 용액을 밤새 교반하고, 용매를 제거하여 (S)-2-(4-브로모-2-플루오로페닐)-2-((R)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 디히드로클로라이드 (0.0618 g, 0.0998 mmol, 62.0% 수율)를 수득하였다. HPLC, 254 nm = 1.988분, 99.66% 순도, LCMS (APCI+) 547.7 m/z [M+H]⁺; 체류 시간 = 2.45분.

¹H

NMR (400MHz, D₂O) 8.58 (s, 1H), 7.54 (dd, J₁=1.952Hz, J₂=9.761Hz, 1H), 7.46 (dd, J₁=1.562Hz, J₂=8.199Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.809Hz, 1H), 5.32 (t, J=8.199Hz, 1H), 4.79 (d, J=9.761Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 3H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.637Hz, 3H).

[0533]

[0534]

실시 예 104



[0535]

(S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온

[0536]

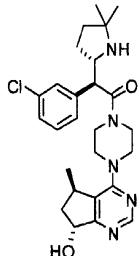
단계 1: N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.045 mL, 0.26 mmol)을 DCM (5 mL) 중의 (S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)아세트산 (0.035 g, 0.081 mmol; 실시 예 B에 기재된 것과 유사하게 제조), (5R,7R)-5-메틸-4-(파페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-7-올 디히드로클로라이드 (0.025 g, 0.081 mmol; 실시 예 3, 단계 12 참고), 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]파리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.031 g, 0.081 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 H₂O로 켄칭시키고, H₂O로 세척하고 (3×30 mL), MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸파롤리딘-1-카르복실레이트 (23% 수율)를 수득하였다. LCMS (APCI+) 648.2 m/z [M+H]⁺; 체류 시간 = 4.28분.

[0537]

단계 2: 디옥산 (1.5 mL) 중의 4.0 M HCl을 DCM (5 mL) 중의 (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(4-브로모-3-플루오로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸파롤리딘-1-카르복실레이트 (0.012 g, 0.0186 mmol) 용액에 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 용매를 제거하여 (S)-2-(4-브로모-3-플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 디히드로클로라이드 (0.00367 g, 0.00593 mmol, 31.9% 수율)를 수득하였다. HPLC, 254 nm = 1.99분, 96.93% 순도, LCMS (APCI+) 548.3 m/z [M+H]⁺; 체류 시간 = 2.56분.

[0539] ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) 8.59 (s, 1H), 7.71 (t, J=7.418Hz, 1H), 7.39 (dd, J₁=1.562Hz, J₂=9.761Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.418Hz, 1H), 5.30 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.371Hz, 1H), 3.81-3.65 (m, 6H), 2.30 (dd, J₁=7.809Hz, J₂=12.884Hz, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.19 (d, J=7.028Hz, 3H).

[0540] 실시예 105



[0541]

[0542] (S)-2-(3-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에탄온

[0543]

단계 1: (5R,7R)-5-메틸-4-(피페라진-1-일)-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-7-올 디하이드로클로라이드 (0.0661 g, 0.215 mmol), HATU (0.0744 g, 0.196 mmol), 및 DIEA (d 0.742; 0.0341 mL, 0.196 mmol)를 DCM (25 mL) 중의 (S)-2-((S)-1-(tert-부톡시카르보닐)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-2-(3-클로로페닐)아세트산 (0.072 g, 0.196 mmol, 실시예 B, 단계 3 참고) 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL) 및 DCM (50 mL) 사이에 분배시키고, 층을 분리하였다. 유기층을 물로 세척하였다 (2×10 mL). 수성 부분은 DCM (25 mL)으로 역 추출하고, 건조시키고 (MgSO₄), 오일로 농축시키고, 플래시 크로마토그래피 (5% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.090 g, 0.154 mmol, 78.7% 수율)를 수득하였다. LC/MS = 3.79분, (APCI+) m/z = 584 [M+H]⁺.

[0544]

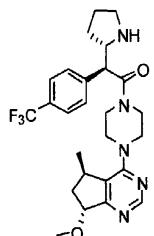
단계 2: 디옥산 중의 4 M HCl (6 mL, 24 mmol)을 무수 DCM (15 mL) 중의 (S)-tert-부틸 5-((S)-1-(3-클로로페닐)-2-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)-2,2-디메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (0.020 g, 0.034 mmol) 용액에 첨가하고, 밤새 교반하였다. 용매를 증발 건조시켜, (S)-2-(3-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸피롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에탄온 디하이드로클로라이드 (0.015 g, 0.027 mmol, 79% 수율)를 수득하였다. HPLC, 220 nm, 체류 시간 = 1.91분, 92% 순도. LC/MS, 체류 시간 = 2.15분, (APCI+) m/z = 484 [M+H]⁺.

 ^1H NMR

(400MHz, D₂O) 8.35 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 1H), 5.22 (t, J=8.20Hz, 1H), 4.28-4.00 (m, 2H), 3.88-3.71(m, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 4H), 3.36-3.05 (m, 1H), 2.16 (dd, J₁= 7.81Hz, J₂= 13.27Hz, 1H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.94 (d, J= 7.03Hz, 3H).

[0545]

[0546] 실시예 106



[0547]

[0548] (S)-1-(4-((5R,7R)-7-메톡시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-일)-2-((S)-피롤리딘-2-일)-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄온

[0549]

단계 1: DMF (2 mL) 중의 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-카르복실레이트 용액을 DMF (5 mL) 중의 NaH (50 mg, 1.98 mmol) 혼탁액에 0 °C에서 적가하였다. 이어서, DMF (1 mL) 중의 메틸 요오다이드 (700 mg, 5 mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 염음/포화 NH₄Cl로 켄칭시키고, DCM으로 추출하였다 (2×10 mL). 합한 유기 층을 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 4-((5R,7R)-7-메톡시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페페라진-1-카르복실레이트를 오일로서 수득하였고, 이것을 정제없이 사용하였다. MS (APCI+) [M+H]⁺ 349.0. 이 물질을 이용하여 실시예 3의 단계 12 내지 14에 기재된 것과 유사하게, 적절한 출발 물질을 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. *m/z* 504.3;

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ ppm

8.49 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49-3.61 (m, 10H), 3.47 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 2.37-1.78 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0550]

[0551]

표 4에 나타낸 실시예 107 내지 141도 역시 상기에서 기재한 방법에 따라 제조할 수 있다.

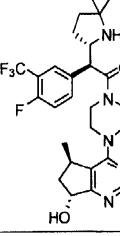
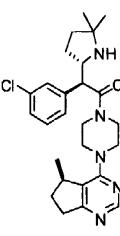
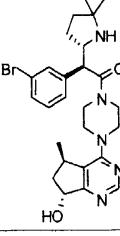
豆 4

[0552]

[0553]

| | | | |
|-----|--|--|--|
| 113 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(나프탈렌-1-일)에탄온 디히드로클로라이드 | HPLC, 254nm = 1.99 분, 100% 순도 , LC/MS = 2.24 분, (APCI+) m/z = 500 [M+H]+ |
| 114 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(나프탈렌-1-일)에탄온 디히드로클로라이드 | HPLC, 220nm = 1.95 분, 98% 순도 , LC/MS = 2.51 분, (APCI+) m/z = 484 [M+H]+ |
| 115 | | (S)-2-(3,4-디클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(나프탈렌-1-일)에탄온 디히드로클로라이드 | HPLC, 254nm = 2.01 분, 99.90% 순도 , LCMS (APCI+) 519.8 m/z [M+H]+; Rt = 2.80; ^1H NMR (400MHz, CD ₃ OD) 8.57 (s, 1H), 7.67 (d, J =2.34Hz, 1H), 7.61 (d, J =8.59Hz, 1H), 7.39 (dd, J =2.34Hz, 1H), 8.59Hz, 1H), 5.29 (t, J =7.809Hz, 1H), 4.51 (d, J =9.37Hz, 1H), 3.95-3.65 (m, 6H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (d, J =5.857Hz, 3H) |
| 116 | | (S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(나프탈렌-1-일)에탄온 디히드로클로라이드 | HPLC, 254nm = 1.96 분, 99.90% 순도 , LCMS (APCI+) 486.2 m/z [M+H]+; Rt = 2.49 |

[0554]

| | | | |
|-----|---|--|---|
| 117 |  | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(4-(4-(4-(5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 디하이드로클로라이드 | HPLC, 220nm = 1.85 분, 99.90% 수율, LCMS (APCI+) 468.1 m/z [M+H]+; Rt = 2.35 |
| 118 |  | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(4-(4-(4-(5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 디하이드로클로라이드 | HPLC, 220nm = 2.02 분, 99.99% 순도, LCMS (APCI+) 536.1 m/z [M+H]+; Rt = 2.66 |
| 119 |  | (S)-2-(3-클로로페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 디하이드로클로라이드 | HPLC, 220 nm = 2.00 분, 98.9% 순도 . LC/MS = 2.76 분, (APCI+) m/z = 468 [M+H]+. ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) 8.26 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.23 (d, J= 8.18Hz, 1H), 4.19-4.00 (m, 2H), 3.90-3.79(m, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 4H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.92 (d, J6.64Hz, 3H) |
| 120 |  | (S)-2-(3-브로모페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 디하이드로클로라이드 | HPLC, 254 nm = 2.01 분, 99.09% 순도, LCMS (APCI+) 530.0 m/z [M+H]+; 체류 시간 = 2.31 분 . ¹ H NMR (400MHz, D ₂ O) 8.39 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.24 |

| | | | |
|-----|--|--|--|
| | | | (d, $J=4.685\text{Hz}$, 2H), 5.25 (t, $J=7.809\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.7-3.58 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.1-1.95 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.95 (d, $J=7.028\text{Hz}$, 3H) |
| 121 | | (S)-2-(3-브로모페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((R)-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일) 에탄온 디히드로클로라이드 | HPLC, 254nm = 2.00 분, 96.92% 순도 LCMS (APCI+) = 2.56 분. ^1H NMR (400MHz, D_2O) 8.22 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.21-4.0 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.78-3.5 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.5-3.45 (m, 3H), 2.95 (dd, $J_1=9.371\text{Hz}$, $J_2=18.351\text{Hz}$, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 5H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.91 (d, $J=7.028\text{Hz}$, 3H) |
| 122 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(3-(트리플루오로메틸)페닐) 에탄온 디히드로클로라이드 | HPLC, 254nm = 2.05 분, 95.92% 순도, LCMS (APCI+) = 518.0 m/z [M+H] ⁺ ; 체류 시간 = 2.40, ^1H NMR (400MHz, D_2O) 8.39 (s, 1H), 7.65- 7.6 (m, 2H), 7.52 (d, $J=5.466\text{Hz}$, 2H), 5.25 (t, $J=7.809\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J=9.371\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.62-3.4 (m, 4H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 1H), |

| | | | |
|-----|--|---|---|
| | | | 1.87-1.75 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.94 (d, J=7.028Hz, 3H) |
| 123 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일) 에탄온 디하이드로클로라이드 | HPLC, 220nm = 1.85 분, 99.99% 순도, LCMS (APCI+) 468.4 m/z [M+H]+; 체류 시간 = 2.49 분, ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) 8.6 (s, 1H), 7.5-7.42 (1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 1H), 5.32 (t, J=7.809Hz, 1H), 4.57 (d, J=9.761Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 4.1-4.02 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.5-3.4 (m, 1H) 2.4- 2.31 (m, 1H), 2.3- 2.1 (m, 1H), 2.0-1.8 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.18 (d, J=7.028Hz, 3H) |
| 124 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일) 에탄온 디하이드로클로라이드 | HPLC 254 nm에서의 순도 98%, 체류 시간 = 1.84 분. LCMS (APCI+) M+H+: 498 (100%); 체류 시간 = 2.08 분. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), |

| | | | |
|-----|--|--|--|
| | | | 3.30 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H) |
| 125 | | (S)-2-(4-(1H-페라졸-4-일)페닐)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)에탄온 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.2, 3H), 7.31 (d, J = 8.2, 3H), 5.33 (s, 1H), 4.81 (t, J = 6.7, 1H), 3.84 – 3.40 (m, 12H), 3.02 (d, J = 9.5, 1H), 2.02 – 1.82 (m, 4H), 1.48 (ddd, J = 6.4, 14.0, 17.8, 5H), 1.09 (d, J = 5.2, 8H), 1.00 (d, J = 6.9, 4H) |
| 126 | | (S)-2-(4-(4-페닐-4-일)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)에탄온 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 4H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.3, 1H), 5.33 (d, J = 5.6, 1H), 4.81 (dd, J = 6.3, 12.7, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74 – 3.40 (m, 7H), 3.16 – 3.11 (m, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 2H), 1.58 – 1.36 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.9, 3H) |
| 127 | | (S)-2-(4-(2-아미노페리미딘-5-일)페닐)-2-((S)-5,5-디메틸페롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-일)페라진-1-일)에탄온 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3, 2H), 7.41 (d, J = 8.3, 2H), 6.72 (s, 2H), 4.82 (t, J = 6.7, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.73 – 3.41 (m, 8H), 2.05 – 1.81 (m, 3H), 1.55 – 1.40 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.9, 3H) |

| | | |
|-----|--|--|
| 128 | | (S)-2-(4-tert-부틸페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 디히드로클로라이드 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.47 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0, 2H), 7.32 (d, J = 8.1, 2H), 5.33 (t, J = 7.8, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 3H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 3.68 - 3.48 (m, 5H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.29 - 4.24 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.9, 3H) |
| 129 | | (S)-2-(2,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.39 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.87 - 3.64 (m, 4H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 2.22 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.38 (s, 4H), 1.32 (s, 4H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 3H) |
| 130 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(2-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하이드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.16 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 3.41 - 2.96 (m, 6H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.85 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.76 (d, J = 7.0 Hz, 3H) |

| | | | |
|-----|--|---|---|
| 131 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)페페라진-1-일)에탄온 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.63 – 9.50 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.48 – 4.32 (m, 1H), 4.00 – 3.61 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 4H), 1.67 – 1.56 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 4H), 1.30 – 1.21 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H) |
| 132 | | (S)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)파롤리딘-2-온 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 2H), 5.40 (d, J = 5.5, 1H), 4.83 (d, J = 6.2, 1H), 4.24 (d, J = 8.9, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 2.11 – 1.84 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9, 3H), 0.94 (d, J = 6.6, 1H) |
| 133 | | (R)-5-((S)-2-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)페페라진-1-일)-2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)파롤리딘-2-온 | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1, 2H), 5.40 (d, J = 5.5, 1H), 4.83 (q, J = 6.2, 1H), 4.24 (d, J = 8.9, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.80 – 3.62 (m, 4H), 3.54 – 3.38 (m, J = 10.2, 6H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.11 – 1.84 (m, 4H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.9, 3H), 0.94 (d, J = 6.6, 1H) |

| | | | |
|-----|--|--|--|
| | | | (s, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 3H), 1.94 – 1.68 (m, 2H), 1.13 (d, J = 7.0, 3H) |
| 137 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-파페라진-1-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄온 | ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.45 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.38 (m, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 3.95 – 3.85 (m, 2H), 3.70 – 3.55 (m, 6H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H) |
| 138 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-2-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-파페라진-1-일)에탄온 | ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.46 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.42 – 4.39 (m, 1H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 2H), 3.77 – 3.51 (m, 7H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 2.28 – 2.22 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H) |
| 139 | | (S)-2-(5-브로모티오펜-2-일)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-하드록시-5-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-파페라진-1-일)에탄온 | ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.50 (s, 1H), 7.08 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.83 – 3.46 (m, 8H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 2.02 – 1.86 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, |

| | | | |
|-----|--|--|--|
| 140 | | (S)-2-(5-클로로티오펜-2-일)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)에탄온 | ¹ H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.54 (s, 1H), 6.98 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.87 - 3.46 (m, 8H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 1.89 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H) |
| 141 | | (S)-2-((S)-5,5-디메틸파롤리딘-2-일)-1-(4-((5R,7R)-7-히드록시-5-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)파페라진-1-일)-2-(1H-인돌-3-일)에탄온 | LC/MS, 채류 시간 = 2.42 분, (APCI ⁺) m/z = 489 [M+H] ⁺ |

[0563]

[0564] 열거된 실시양태를 통해 본 발명을 기술하였으나, 본 발명을 이러한 실시양태로 제한하려는 것은 아님을 이해할 것이다. 반대로, 본 발명은 특허청구범위로 한정되는 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 즉, 상기 기재는 단지 본 발명의 원리를 설명하는 것으로 간주한다.

[0565]

명세서 및 하기 특허청구범위에 사용된 용어 "포함하다(comprise, include, includes)" 및 "포함하는 (comprising, including)"은 언급된 특징부, 정수, 성분 또는 단계의 존재를 명시하고 있으나, 이들이 하나 이상의 특징부, 정수, 성분, 단계 또는 이들의 군의 존재 또는 부가를 배제하지는 않는다.